

วารสารโรคผิวหนัง

ปีที่ 28 ฉบับที่ 2 เมษายน - มิถุนายน 2555

เจ้าของ

สมาคมแพทย์ผิวหนังแห่งประเทศไทย

วัตถุประสงค์

เผยแพร่วิชาความรู้โรคผิวหนังแก่สมาชิกและแพทย์ทั่วไป

ประสานงานและส่งข่าวระหว่างสมาคมและสมาชิกแพทย์ทั่วไป

บรรณาธิการผู้พิมพ์ผู้โฆษณา

แพทย์หญิงณัฐฐา รัชตะนาวิน

บรรณาธิการผู้ช่วย

แพทย์หญิงนุชา เนียมประคิษฐ์

กองบรรณาธิการ

แพทย์หญิงชสุรี สิตกะดิน

นายแพทย์นภดล นพคุณ

นายแพทย์ป่วน สุทธิพิณิจธรรม

นายแพทย์สมยศ จารุวิจิตรรัตน

แพทย์หญิงอมรศรี ชุนหรัศมี

แพทย์หญิงเพ็ญพรรณ วัฒนไกร

แพทย์หญิงศรีสุกัลลักษณ์ สิงคาลวณิช

แพทย์หญิงกนกวลัย กุลทันทน์

แพทย์หญิงกอบกุล อุดมโชค

นายแพทย์จินดา โรจนเมธินทร์

นายแพทย์เวสวัชร เวสสโกวิท

แพทย์หญิงพลอยทราย บุศราคัม

อดีตบรรณาธิการ

นายแพทย์ธาดา เปี่ยมพงศ์สานต์

พ.ศ.2528

แพทย์หญิงกนก บุษะรัตเวช

พ.ศ.2529-พ.ศ.2531

นายแพทย์สมยศ จารุวิจิตรรัตน

พ.ศ.2531-พ.ศ.2535

นายแพทย์หาญ วงศ์ไวยวรรณ

พ.ศ.2535-พ.ศ.2537

นายแพทย์สมยศ จารุวิจิตรรัตน

พ.ศ.2538-พ.ศ.2539

นายแพทย์ป่วน สุทธิพิณิจธรรม

พ.ศ.2539-พ.ศ.2542

แพทย์หญิงพรทิพย์ ภูวบัณฑิตสิน

พ.ศ.2542-พ.ศ.2549

สำนักงานวารสารฯ

อาคารเฉลิมพระบารมี ๕๐ ปี ชั้น 9 เลขที่ 2 ซ.ศูนย์วิจัย ถ.เพชรบุรีตัดใหม่

แขวงบางกะปิ เขตห้วยขวาง กรุงเทพฯ 10310

กำหนดออก

ปีละ 4 ฉบับ (มีนาคม, มิถุนายน, กันยายน, ธันวาคม)

การบอกรับ

ส่งให้โดยไม่คิดมูลค่า แก่สมาชิกสมาคมแพทย์ผิวหนังแห่งประเทศไทย

และห้องสมุดประจำโรงพยาบาลของรัฐทุกแห่งในประเทศไทยสำหรับผู้สนใจ

ติดต่อบอกรับได้ที่ แพทย์หญิงณัฐฐา รัชตะนาวิน สำนักงานวารสารฯ

ผู้จัดทำและรวบรวม

นางสาวณิชาวรรณ หิตพัฒน์

พิมพ์ที่

โรงพิมพ์เรือนแก้วการพิมพ์ ถ.อรุณอมรินทร์ โทร 0-2411-1523

Thai Journal of Dermatology

Vol.28 No.2 April – June 2012

Editor	Natta Rajatanavin, MD	
Associate Editor	Nucha Niumpradit, MD	
Editorial Board	Chasuree Sitakalin, MD	Nopadon Noppakun, MD
	Puan Suthipinittharm, MD	Somyot Charuwichitratana, MD
	Amornsri Chunharas, MD	Penpun Wattanakrai, MD
	Srisupalak Singalavanija, MD	Kanokvalai Kulthanan, MD
	Kobkul Aunhachoke, MD	Jinda Rotchanamethin, MD
	Vesarat Wessagowit, MD	Ploysyne Busaracome, MD
Past-Editors	Thada Piamphongsant, MD	1985
	Kanok Bunyaratavej, MD	1986-1988
	Somyot Charuwichitratana, MD	1988-1992
	Harn Wongwaisayawan, MD	1992-1994
	Somyot Charuwichitratana, MD	1995-1996
	Puan Suthipinittharm, MD	1997-1999
	Porntip Puvabanditsin, MD	1999-2006

Vol.28 No.2 April-June 2012 Thai Journal of Dermatology (ISSN 0125-8680) is published tri-monthly

Postmaster Send address change to Dr.Natta Rajatanavin
9thFloor, Royal Golden Jubilee Building. 2, Soi Soonvijai, New Petchburi Rd, Bangkok,
Huaykwang, Bangkok 10310. Tel.0-2716-6857, 0-2716-5256, 0-2716-6661-3 ext.9012

รายนามคณะกรรมการ
สมาคมแพทย์ผิวหนังแห่งประเทศไทย
ตั้งแต่มีนาคม 2555 ถึง เมษายน 2557

นายก	นายแพทย์กฤษฏา	ดวงอุไร
อุปนายก	แพทย์หญิงกนกวลัย	กุลทนต์
เลขาธิการ	นายแพทย์รัฐภรณ์	อึ้งภากรณ์
ประธานวิชาการ	นายแพทย์ประวิตร	อัครานนท์
เหรัญญิก	แพทย์หญิงกอบกุล	อุณหโชค
นายทะเบียน	นายแพทย์สมศักดิ์	ตันรัตนกร
สารานุกรม	แพทย์หญิงณัฐฐา	รัชตะนาวัน
ปฏิคม	นายแพทย์รัฐพล	ดวงทอง
ประชาสัมพันธ์	แพทย์หญิงสุวิภากร	โอภาสวงศ์
กรรมการกลาง	นายแพทย์สมยศ	จารุวิจิตรรัตน์
	แพทย์หญิงศรีศุภลักษณ์	สิงคาลวณิช
	นายแพทย์จินดา	โรจนเมธินทร์
	นายแพทย์เวสราธิ	เวสสโกวิท
	นายแพทย์สิริวัฒน์	ภัทรากาญจน์
	นายแพทย์วรพงษ์	มนัสเกียรติ

สำนักงานสมาคม
อาคารเฉลิมพระบารมี ๕๐ ปี ชั้น 9
เลขที่ 2 ซ.ศูนย์วิจัย อ.เพชรบุรีตัดใหม่
แขวงบางกะปิ เขตห้วยขวาง กรุงเทพฯ 10310
โทร. 0-2716-6857, 0-2716-5256 หรือ 0-2716-6661-3 ต่อ 9012

วารสารนี้ได้รับเงินอุดหนุนค่าพิมพ์จากสมาคมแพทย์ผิวหนังแห่งประเทศไทย เนื้อหาบทความหรือ
ข้อคิดเห็นใดๆ ในวารสารถือเป็นความคิดเห็นของผู้เขียนโดยเฉพาะเท่านั้น สมาคมแพทย์ผิวหนังแห่งประเทศไทย
หรือ กองบรรณาธิการไม่จำเป็นต้องเห็นพ้องด้วยเสมอไป

The Council of Dermatological Society of The Thailand

March 2012 – April 2014

President	Krisada	Duangurai, MD
Vice President	Kanokvalai	Kulthanan, MD
Secretary General	Rataporn	Ungpakorn, MD
Scientific	Pravit	Asawanonda, MD
Treasurer	Kobkul	Aunhachoke, MD
Registration	Somsak	Tanrattanakorn, MD
Editor	Natta	Rajatanavin, MD
Social	Rattapon	Thuangtong, MD
Public Relations	Suwirakorn	Ophaswongse, MD
Members	Somyot	Charuwichitratana, MD
	Srisupalak	Singalavanija, MD
	Jinda	Rojanamatina, MD
	Vesarat	Wessagowit, MD
	Siriwat	Patrakarn, MD
	Woraphong	Manuskiatti, MD

Office

Dermatological Society of Thailand

**9th Floor, Royal Golden Jubilee Building, 2, Soi Soonvijai,
New Petchburi Rd, Bangkok Huaykwang, Bangkok, 10310
Tel. 0-2716-6857, 0-2716-5256, 0-2716-6661-3 ext. 9012**

คำแนะนำสำหรับผู้พิมพ์

วารสารโรคผิวหนังมีนโยบายเผยแพร่วิชาการทางโรคผิวหนังและเรื่องที่เกี่ยวข้อง โดยสนับสนุนให้บทความส่วนใหญ่เป็นภาษาอังกฤษและมีบทคัดย่อเป็นภาษาไทย การใช้ภาษาไทยให้ยึดหลักของพจนานุกรมฉบับราชบัณฑิตยสถาน การแปลศัพท์อังกฤษเป็นไทย หรือการเขียนทับศัพท์ให้ยึดหลักของราชบัณฑิตยสถาน ศัพท์ภาษาอังกฤษที่พบในเรื่องภาษาไทยให้ใช้ตัวเล็กทั้งหมด ยกเว้นชื่อเฉพาะซึ่งขึ้นต้นด้วยอักษรใหญ่ ไม่ขึ้นต้นประโยคด้วยศัพท์ภาษาอังกฤษและหลีกเลี่ยงการใช้ศัพท์ภาษาอังกฤษเป็นกริยา

ประเภทของบทความ

บทความที่ส่งมาตีพิมพ์อาจเป็น นิพนธ์ต้นฉบับ (original article) รายงานผู้ป่วย (case report) บทความฟื้นฟูวิชาการ (review article) บทความจากการประชุม ปกิณกะ บทบรรณาธิการจดหมายถึงบรรณาธิการและบทความประเภทอื่นที่เหมาะสม บทความที่ส่งมาให้พิจารณาเพื่อตีพิมพ์ใน “วารสารโรคผิวหนัง” ต้องไม่เคยตีพิมพ์หรืออยู่ในระหว่างการพิจารณาเพื่อตีพิมพ์ในวารสารอื่น

การเตรียมต้นฉบับ

การพิมพ์ต้นฉบับ ใช้กระดาษสีขาวขนาด 21 $\frac{1}{2}$ x 28 ซม. (8 $\frac{1}{2}$ x 11) หรือกระดาษ ISO A4 พิมพ์หน้าเดียว เว้นบรรทัด ให้เหลือขอบกระดาษแต่ละด้านไม่น้อยกว่า 2.5 ซม. พิมพ์ตามหัวข้อต่อไปนี้ โดยขึ้นหน้าใหม่สำหรับแต่ละหัวข้อ และพิมพ์เลขหน้าไว้มุมบนขวา

1. Title pages ให้ส่งเป็นภาษาไทยและภาษาอังกฤษ (เขียนแยกแผ่นกัน) โดยแต่ละภาษาประกอบด้วย

- ชื่อเรื่อง
- ชื่อผู้พิมพ์ทุกท่าน ทั้งชื่อตัวและชื่อสกุล พร้อมทั้งคุณวุฒิ (สูงสุด)
- สถานที่ทำงาน
- ชื่อและที่อยู่ของผู้พิมพ์ที่รับผิดชอบในการเตรียมต้นฉบับ ระบุชื่อเรื่องอย่างสั้น (short running title) ไม่เกิน 40 ตัวอักษร พิมพ์ไว้บรรทัดล่างสุดของ title page

2. เรื่องย่อ (Abstract) และ คำสำคัญ (Key words)

- เรื่องย่อ (Abstract) ถ้าบทความที่เป็นภาษาอังกฤษ เรื่องย่อภาษาอังกฤษไม่เกิน 150 คำ และบทย่อภาษาไทยไม่เกิน 300 คำ ถ้าบทความที่เป็นภาษาไทย เรื่องย่อภาษาไทยและภาษาอังกฤษ ไม่เกินอย่างละ 150 คำ
- ระบุ key words หรือ short phrases 2-5 คำ (ภาษาไทยและภาษาอังกฤษ)

3. เนื้อเรื่อง

- 3.1 นิพนธ์ต้นฉบับและรายงานผู้ป่วย ใช้ภาษาไทยหรือภาษาอังกฤษก็ได้
- 3.2 บทความพื้นวิชา ใช้ภาษาไทยหรือภาษาอังกฤษก็ได้
- 3.3 บทความนิพนธ์ต้นฉบับ ประกอบด้วย บทนำ (introduction) วัสดุและวิธีการ (materials and methods) ผล (results) วิเคราะห์ (discussion)
- 3.4 บทความประเภทอื่น การเรียงหัวข้อของเนื้อเรื่อง ให้พิจารณาตามความเหมาะสม

4. กิตติคุณประกาศ (Acknowledgements)

5. เอกสารอ้างอิง (References) การอ้างอิงเอกสารไม่ควรเกิน 20 ข้อ

และใช้ระบบ Vancouver ใส่หมายเลขเรียง

ลำดับที่อ้างอิงในเนื้อเรื่อง ไม่ใช่เรียงตามตัวอักษรของผู้นิพนธ์

การย่อชื่อวารสาร ให้ใช้ตาม Index Medicus

ตัวอย่างการเขียนเอกสารอ้างอิง

บทความที่ตีพิมพ์ในวารสาร

5.1 บทความธรรมดาใส่ชื่อผู้นิพนธ์ทุกคนถ้ามีจำนวน 6 คน หรือน้อยกว่า (ถ้ามากกว่า 6 คน ให้ใส่ชื่อ 3 คนแรกตามด้วย et al.) โดยใส่ชื่อสกุลก่อนและใช้เครื่องหมายวรรคตอน ดังตัวอย่าง

Sorter NA, Wasserman T1, Austen KF. Cold urticaria : release into the circulation of histamine and eosinophil chemotactic factor of anaphylaxis during cold challenge. N Engl J Med. 1976; 274 : 687-90.

ถ้าเอกสารเป็นภาษาไทย ให้เขียนชื่อก่อนนามสกุลดังนี้

สมพงษ์ บุญยคุปต์. ไวรัสตับอักเสบบีชนิดบี : 3 ระบาดวิทยาและการเกิด
พยาธิสภาพ. แพทยสภาสาร 2518; 4: 165-71.

5.2 ผู้นิพนธ์เป็นกลุ่มในหน่วยงาน

The Committee on Enzymes of the Scandinavian Society for Clinical Chemistry and Clinical Physiology. Recommended method for the determination of gamma-glutamyltransferase in blood. Scan J Clin Lab Invest 1976; 36: 119-25.

หนังสือ

5.3 ผู้นิพนธ์คนเดียว

Osler AG. Complement : mechanisms and functions. Englewood Cliffs : Prentice-Hall, 1976.

5.4 ผู้นิพนธ์เป็นกลุ่มในหน่วยงาน

American Medical Association Department of Drugs. AMA drug evaluations. 3rd ed. Littleton : Publishing Sciences Group, 1977.

5.5 ผู้นิพนธ์หลายคน แต่มีบรรณาธิการหรือหัวหน้าในการเขียนนั้น

Rhodes AJ, Van Rooyen CE, comps. Textbook of virology: for students and practitioners of medicine and the other health sciences. 5th ed. Baltimore : Williams and Wilkins, 1967.

5.6 อ้างเฉพาะบทใดบทหนึ่ง

Weinstein L. Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. In : Sodeman WA Jr, Sodeman WA, eds. Pathologic physiology: mechanisms of disease. Philadelphia : WB Saunders. 1974: 457-72.

5.7 รายงานของหน่วยงาน

National Center for Health Statistics. Acute conditions: incidence and associated disability, United States July 1968-June 1969. Rockville, Md : National Center for Health Statistics, 1972. (Vital and health statistics. Series 10 : Data from the National Health Survey, No 69)[DHEW publication No (HSM) 72-1036].

เอกสารอื่น ๆ

5.8 บทความจากหนังสือพิมพ์รายวัน

Shaffer RA. Advances in chemistry are starting to unlock mysteries of the brain : discoveries could help cure alcoholism and insomnia, explain mental illness. How the messengers work. Wall Street Journal. 1977 Aug 12 : 1 (col 1), 10 (col 1).

5.9 บทความจากวารสารรายปักษ์ หรือวารสารรายเดือน

Rouche B. Annals of medicine : The Santa Claus culture. The New Yorker 1971 Sept. 4 : 66-81.

6. ตาราง (table) พิมพ์เป็นแผ่นแยกต่างหาก แผ่นละตารางเรียงลำดับก่อนหลังตามที่อ้างอิง

ในเนื้อเรื่อง คำอธิบายเพิ่มเติมใส่ข้างใต้ตาราง โดยใช้เครื่องหมายสำหรับเชิงอรรถเรียง

ลำดับดังนี้ *,†,‡,§,||,¶, **,††,‡‡,§§,|||,¶¶

7. คำบรรยายภาพ ถ้าเป็นบทความภาษาไทยให้ใช้ภาษาไทยหรือภาษาอังกฤษอย่างใดอย่างหนึ่ง เรียงลำดับภาพตามที่อ้างอิงในเนื้อเรื่องภาพประกอบ ภาพถ่ายใช้ file JPG

การส่งบทความ ส่งต้นฉบับ 1 ชุด และ email บทความพร้อมจดหมายแจ้งด้วยว่าเป็นบทความประเภทใด

มายัง

แพทย์หญิงณัฐา รัชตะนาวิน

สมาคมแพทย์ผิวหนังแห่งประเทศไทย

อาคารเฉลิมพระบารมี ๕๐ ปี ชั้น 9

เลขที่ 2 ซ.ศูนย์วิจัย ถ.เพชรบุรีตัดใหม่

แขวงบางกะปิ เขตห้วยขวาง กรุงเทพฯ 10310

โทร. 0-2716-6857, 0-2716-5256 E-mail: dermthai@gmail.com

สมาชิกสมาคมแพทย์ผิวหนังฯ

ย้ายที่อยู่ กรุณาแจ้ง

นายแพทย์สมศักดิ์ ตันรัตนากร

สมาคมแพทย์ผิวหนังแห่งประเทศไทย

อาคารเฉลิมพระบารมี ๕๐ ปี ชั้น 9

เลขที่ 2 ซ.ศูนย์วิจัย ถ.เพชรบุรีตัดใหม่

แขวงบางกะปิ เขตห้วยขวาง กรุงเทพฯ 10310

โทร. 0-2716-6857, 0-2716-5256 E-mail: dermthai@gmail.com

สารบัญ

นิพนธ์ต้นฉบับ

การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพการรักษาและความปลอดภัยของยาซีฟิงทาโครโลมัส 0.1% และยาทาชนิดครีมไฮโดรคอร์ติโซน 2% ของโรคสะเก็ดเงินที่ใบหน้าในผู้ป่วยวัยผู้ใหญ่ระยะเวลา 8 สัปดาห์ โดยมีกลุ่มควบคุมแบบสุ่ม

สมศักดิ์ โตฉะบุตร

พุกกลิ่น ตรีสุโกศล

การศึกษาประสิทธิภาพของ 694 นาโนเมตร แฟรกชันนอลคิวสวิตช์เลเซอร์ ในการรักษาฝ้าในคนไทย

สรวลย์ รักษาติ

วิวัฒน์ ก่อกิจ

รัชต์ธร ปัญจะประทีป

ฟื้นฟูวิชาการ

ยาไปโอโลจิคสำหรับผู้ป่วยสะเก็ดเงินในประเทศไทย

ศิลดา กนกรัมย์

ณัฐฐา รัชตะนาวิน

รายงานผู้ป่วย

รายงานผู้ป่วยโรค pigmented contact dermatitis ที่มีพยาธิสภาพเป็น lichenoid dermatitis

ทนงเกียรติ เทียนถาวร

พุกกลิ่น ตรีสุโกศล

รายงานผู้ป่วยโรค subcutaneous zygomycosis จากเชื้อ basidiobolus ranarum

สุทธิพร ไกรมาก

พัชรินทร์ จันทร์จรัสแสง

รายงานการเกิดผื่นราบสีดำบริเวณเยื่อปากที่เกิดขึ้นภายหลังในผู้ป่วยแมคควีน อัลไบรท์ ซินโดรม

คงศักดิ์ สุนทราภา

ประวิตร อัสวานนท์

รายงานผู้ป่วยและทบทวนวรรณกรรมภาวะโรค dermal melanocytosis

โชตินิจ เลิศพาณิชย์กุล

รัชต์ธร ปัญจะประทีป

Contents

Original article

- Comparison Study of tacrolimus ointment 0.1% and topical hydrocortisone cream 2%
for treatment of facial psoriasis in adult patients: a 8-week randomized controlled trial. 99-111

Somsak Towanabut

Poohglin Tresukosol

- Efficacy of 694 nm Fractional Q-Switched ruby Laser for Treatment of Melasma in Thai. 112-122

Sarawalai Rakchart

Wiwat Korkij

Ratchathorn Panchaprateep

Review article

- New Biologic Drugs for Thai Psoriasis Patients. 123-136

Silada Kanokkrungsee

Natta Rajatanavin

Case Report

- Pigmented contact dermatitis with histology of lichenoid dermatitis : A reported case. 137-142

Tanongkiet Tienthavorn

Poohglin Tresukosol

- Subcutaneous Zygomycosis due to Basidiobolus ranarum: A case Report. 143-149

Suttiporn Kraimak

Patcharin Janjumratsang

- Acquired oral mucosal pigmentation in a patient with McCune-Albright syndrome: A case report. 150-153

Kongsak Soontrapa

Pravit Asawanonda

- Widespread acquired dermal melanocytosis: a case report with review of the literature. 154-157

Chotinij Lertphanichkul

Ratchathorn Panchaprateep

Comparison Study of tacrolimus ointment 0.1% and topical hydrocortisone cream 2% for treatment of facial psoriasis in adult patients: a 8-week randomized controlled trial.

Somsak Towanabut MD,

Poohglin Tresukosol MD.

ABSTRACT:

TOWANABUT S, TRESUKOSOL P. COMPARISON STUDY OF TACROLIMUS OINTMENT 0.1% AND TOPICAL HYDROCORTISONE CREAM 2% FOR TREATMENT OF FACIAL PSORIASIS IN ADULT PATIENTS: A 8-WEEK RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL. THAI J DERMATOL 2012; 28: 99-111.

THE INSTITUTE OF DERMATOLOGY, BANGKOK, THAILAND.

Background: Facial psoriasis is a chronic skin rash which often lead to embarrassment and decreases patient's quality of life. Topical corticosteroid have been used but was limited by its longterm local cutaneous side effects. Topical tacrolimus which is an anti inflammatory and immunosuppressive drug was used successfully to treat psoriasis on the face with minimal side effects.

Objective: To determine the efficacy and safety of topical tacrolimus ointment 0.1% in comparison with topical hydrocortisone cream 2% (2% HC) in adult patients with facial psoriasis.

Materials and methods: Thirty-one of 34 patients with facial psoriasis completed 8 weeks trial with twice daily application of tacrolimus ointment 0.1% on one facial half and hydrocortisone cream 2% (2% HC) on the contralateral site based on random assignment. Photographs were taken at 1st visit, 2nd, 4th and 8th week after treatment. Three blinded dermatologists evaluated clinical outcome using Physician's Global Assessment (PGA) score, Targeted Area Score (TAS) and Overall Severity Score compared to baseline. Adverse effects and patient self-assessment were done at the same time.

Results: No significant difference was observed between topical tacrolimus ointment 0.1% and 2 % HC group using Physician's Global Assessment (PGA) score of clear or excellent improvement (90-100 % improvement) after 8 weeks of treatment. Statistically Significant improvement ($p < 0.05$) was achieved by TAS scales at 2nd, 4th and 8th week, induration score at 8th week of treatment and the Overall Severity Score at 2nd, 4th and 8th week of treatment with

tacrolimus ointment 0.1% group compared with 2% HC Tacrolimus ointment 0.1% was well tolerated with minimal side effects such as only transient burning, itching, irritation and acneiform eruptions.

Conclusion: Topical tacrolimus ointment 0.1% is a safe and effective treatment for facial psoriasis similar to 2%HC.

Key word: facial psoriasis, topical calcineurin inhibitors, tacrolimus 0.1%, topical corticosteroids, hydrocortisone cream 2%

บทคัดย่อ:

สมศักดิ์ ไทฉะบุตร พุกกลิ่น ตรีสุโกศล การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพการรักษาและความปลอดภัยของยาขี้ผึ้งทาโครไลม์ 0.1% และยาทาชนิดครีมไฮโดรคอร์ติโซน 2% ของโรคสะเก็ดเงินที่ใบหน้าในผู้ป่วยวัยผู้ใหญ่ระยะเวลา 8 สัปดาห์ โดยมีกลุ่มควบคุมแบบสุ่ม วารสารโรคผิวหนัง 2555; 28: 99-111.

สถาบัน โรคผิวหนัง กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

โรคสะเก็ดเงินที่ใบหน้าเป็นโรคผิวหนังอักเสบเรื้อรังชนิดหนึ่ง มักก่อให้เกิดความรู้สึกอับอายและลดความมั่นใจในการใช้ชีวิตในสังคมจากพื้นที่ปรากฏชัดและยาวนาน การรักษาส่วนใหญ่ใช้เป็นยาทาสเตียรอยด์ แต่มีข้อจำกัดในการใช้ยาเนื่องจากผลข้างเคียงของยา ยาขี้ผึ้งทาโครไลม์ 0.1% ออกฤทธิ์ด้านการอักเสบและกดภูมิคุ้มกัน มีรายงานว่าสามารถใช้รักษาผื่นสะเก็ดเงินที่หน้าได้ผลดีและมีผลข้างเคียงต่ำ

วัตถุประสงค์: เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพการรักษาและความปลอดภัยของยาขี้ผึ้งทาโครไลม์ 0.1% และยาทาสเตียรอยด์ครีมไฮโดรคอร์ติโซน 2% บนผื่นของผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินที่ใบหน้า

วิธีการรักษา: ผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินที่ใบหน้า 31 คน จาก 34 คน เข้าร่วมโครงการวิจัยครบ 8 สัปดาห์ โดยทายาขี้ผึ้งทาโครไลม์ 0.1% และยาทาสเตียรอยด์ครีมไฮโดรคอร์ติโซน 2% วันละ 2 ครั้ง บนพื้นที่หน้าข้างละชนิดโดยการเลือกแบบสุ่ม ติดตามผลและถ่ายรูปผื่นตั้งแต่วันเริ่มวิจัย สัปดาห์ที่ 2, 4 และ 8 ตามลำดับ

แพทย์ตจวท 3 ท่าน ทำการประเมินการเปลี่ยนแปลงทางคลินิกโดยไม่ทราบชนิดของยาทาและประเมินรอยโรคชนิด รอยแดง สะเก็ดและความนูนหรือหนาด้วย Targeted Area Score (TAS) และ Overall Severity Score ประเมินผลการรักษาโดยรวมด้วย Physician's Global Assessment (PGA) score ประเมินผลข้างเคียง หรือเหตุอันไม่พึงประสงค์และประเมินความพึงพอใจในการรักษาของผู้ป่วยโดยการตอบแบบสอบถาม

ผลการศึกษา: ระดับการเปลี่ยนแปลงของผื่นเฉพาะที่มีอาการที่ชัดเจนหรือหายขาด หรือมีการเปลี่ยนแปลงที่ดีขึ้นคิดเป็นร้อยละ 90 ถึง 100 ด้วยวิธี Physician's Global Assessment (PGA) Score ที่ 8 สัปดาห์ ของการรักษา นั้นไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญระหว่างยาขี้ผึ้งทาโครไลม์ 0.1% กับยาทาสเตียรอยด์ครีมไฮโดรคอร์ติโซน 2% สำหรับ

การประเมินผื่นด้วย Targeted Area Score (TAS) พบว่ายาขี้ผึ้งทาโครไลมัส 0.1% ลดสะเก็ดในสัปดาห์ที่ 2, 4 และ 8 ความรุนแรงหรือหนาในสัปดาห์ที่ 8 และคะแนนรวม Overall Severity Score ในสัปดาห์ที่ 2, 4 มากกว่ายาทาสเตียรอยด์ครีมไฮโดรคอร์ติโซน 2% โดยมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) ผู้ป่วยทน (tolerability) ต่อการทายาขี้ผึ้งทาโครไลมัส 0.1% วันละ 2 ครั้งได้ดี ในระยะเวลา 8 สัปดาห์ พบเพียงอาการแสบร้อน (burning) อาการคัน (itching) อาการเกือง (irritation) และอาการต่อมไขมันอักเสบหรือสิ่ว (acneiform eruption) จากยานี้เช่นเดียวกับยาทาสเตียรอยด์ครีมไฮโดรคอร์ติโซน 2% ซึ่งไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญและพบเฉพาะ 2 สัปดาห์แรก อาการดังกล่าวสามารถหายได้เองโดยไม่ต้องรักษาเพิ่มเติม

สรุปผล: ยาขี้ผึ้งทาโครไลมัส 0.1% เป็นทางเลือกหนึ่งที่มีประสิทธิภาพและปลอดภัยสำหรับรักษาผื่นโรคสะเก็ดเงินที่ใบหน้าในผู้ป่วยผู้ใหญ่ เช่นเดียวกับยาทาสเตียรอยด์ครีมไฮโดรคอร์ติโซน 2%

คำสำคัญ: โรคสะเก็ดเงินบนหน้า, ยาต้านแคลซินินริน, ยาขี้ผึ้งทาโครไลมัส 0.1%, ยาทาสเตียรอยด์, ยาทาสเตียรอยด์ครีมไฮโดรคอร์ติโซน 2%

บทนำ

โรคสะเก็ดเงินที่ใบหน้า (facial psoriasis) เป็นภาวะที่เรื้อรังซึ่งยังไม่ทราบสาเหตุและอุบัติการณ์ที่แน่ชัด มีรายงานโรคสะเก็ดเงินที่หน้าร้อยละ 74 มีผื่นที่หน้าผาก โกลีไรผมและร้อยละ 46 ที่หน้าใบหู โดยมักจะพบในช่วงอายุ 30 ถึง 40 ปี¹ โรคสะเก็ดเงินที่ใบหน้านีมี 3 ชนิด ได้แก่ ผื่นที่หน้าผากโกลีไรผมอย่างเดียว (hairline psoriasis), ผื่นสะเก็ดเงินบนตำแหน่งที่มีต่อมน้ำมันมาก (sebo-psoriasis) และใบหน้าแท้ (true facial psoriasis)² สาเหตุเกิดจากภูมิคุ้มกันที่รับมาแต่เกิดและที่เกิดขึ้นภายหลัง^{4,5,6} โรคเรื้อรังหายได้เองสลับกับการกำเริบ และก่อให้เกิดความรู้สึกอับอายและลดความมั่นใจในการใช้ชีวิตในสังคม³ และถือเป็นพยากรณ์โรคที่ไม่ดีของโรคสะเก็ดเงิน²

การรักษามาตรฐานใช้ยาทาสเตียรอยด์ได้แก่ ครีมไฮโดรคอร์ติโซน (hydrocortisone cream)^{7,8} แต่มีข้อจำกัดเนื่องจากผลข้างเคียงของยาในระยะยาว^{2,4,5,9,10,11}

ยาขี้ผึ้งทาโครไลมัส 0.1% (tacrolimus ointment 0.1%) ยากลุ่มแมคโครไลน์ซึ่งออกฤทธิ์ต้านการอักเสบและกดภูมิคุ้มกัน โดยสามารถออกฤทธิ์ยับยั้งเม็ดเลือดขาวชนิดที (T-lymphocytes) และสารสื่อกลางเหนี่ยวนำการอักเสบหลายชนิดเช่น interleukin 2, 3, 4 interferon γ , tumor necrosis factor α และ granulocyte macrophage colony stimulating factor เป็นต้น และได้รับการรับรองให้ใช้รักษาผื่นภูมิแพ้ผิวหนังอักเสบ¹²⁻¹⁷ มีรายงานการศึกษาถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการรักษาโรคสะเก็ดเงินที่ใบหน้าด้วยยาขี้ผึ้งทาโครไลมัส¹⁸⁻²⁹ แต่รายงานเปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการรักษาโรคสะเก็ดเงินที่หน้าระหว่างยาขี้ผึ้งทาโครไลมัส และยาทาสเตียรอยด์ ครีมไฮโดรคอร์ติโซนซึ่งเป็นยาตามมาตรฐานยังมีน้อยโดยเฉพาะในคนไทย

การศึกษานี้จึงเป็นการศึกษาเพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของการรักษาและความปลอดภัยของยาขี้ผึ้งทาโครไลมัสเปรียบเทียบกับยาทาสเตียรอยด์ครีมไฮ

โครคอร์ติโซน 2% บนพื้นของผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินที่ใบหน้าคนไทย

วิธีการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการวิจัยเชิงทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม ดำเนินการในแผนกผู้ป่วยนอก สถาบันโรคผิวหนัง ระหว่างเดือนตุลาคม พ.ศ. 2553 ถึงเดือนมกราคม พ.ศ. 2555 โดยใช้ยาจีฟี่งทาโครไลมัส 0.1% (tacrolimus ointment 0.1%) และยาที่ใช้เปรียบเทียบกับยาตามมาตรฐานคือยาทาสเตียรอยด์ครีมไฮโดรคอร์ติโซน (hydrocortisone cream 2%) ที่ผลิตโดยฝ่ายเภสัชกรรม สถาบันโรคผิวหนัง

อาสาสมัครโครงการวิจัยเป็นผู้ป่วยจำนวน 34 คน อายุที่มีอยู่ตั้งแต่ 16 ถึง 60 ปี ทั้งเพศชายและหญิง ที่มีรอยโรคของผื่นสะเก็ดเงินที่ใบหน้า ร่วมกับมีผื่นของสะเก็ดเงินที่ตำแหน่งอื่นๆ ข้ออักเสบ หรือเล็บ ที่เป็นลักษณะจำเพาะของโรคสะเก็ดเงินหรือร่วมกับการวินิจฉัยด้วยการตรวจทางจุลพยาธิวิทยา^{2,4,5,6,9} การคัดเลือกผู้ป่วยออกจากโครงการวิจัย เมื่ออาสาสมัครเคยได้รับการรักษาด้วยยาต้านปรมาณ เช่น ยาสเตียรอยด์ ยากดภูมิคุ้มกัน ยากลุ่มเรตินอยด์ ยากลุ่มสารชีวภาพ และการรักษาทางกายภาพทุกชนิดใน 4 สัปดาห์¹⁸ สเตียรอยด์ทางจมูก หรือสูดดม ยาทาในกลุ่มเรตินอยด์ กลุ่มอนุพันธ์วิตามินดี ภายใน 2 สัปดาห์^{12,18} หรืออาสาสมัครที่เคยใช้ยาทาในกลุ่มต้านฮิสตามีน หรือ ยาฆ่าเชื้อโรคลิน 1 วัน¹⁸ ;สะเก็ดเงินชนิดตุ่มหนอง ชนิดแดงทั้งตัว ; มีโรคประจำตัวทุกชนิดที่ไม่อยู่ในระยะสงบ ; มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องทุกชนิด¹² การติดเชื้อหรือเป็นมะเร็งทุกชนิด¹² และผู้ที่ตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร¹⁸

การให้ยากับคนไข้ทำโดยการสุ่มโดยที่ผู้ป่วย ผู้ช่วยยา ซึ่งทำโดยเภสัชกรและแพทย์ผู้วิจัยไม่ทราบชนิดของยา

การกำหนดข้างสำหรับการทายาระหว่างยาจีฟี่งทาโครไลมัส 0.1% โดยเลือกใช้ยาจีฟี่งโปรโตปิก 0.1% และยาทาสเตียรอยด์ครีมไฮโดรคอร์ติโซน 2% ซึ่งถือเป็นยาในกลุ่มควบคุม และกำหนดเป็นยา A หรือ B ซึ่งสะดวกในการระบุนชนิดยา ทำโดยการสุ่มด้วยคอมพิวเตอร์ การทายานั้นผู้ป่วยจะทายาชนิด A บนผื่นทั้งหมดบนใบหน้าข้างหนึ่งและยา B บนผื่นทั้งหมดบนใบหน้าอีกข้าง ให้ทายาวันละ 2 ครั้ง ปริมาณที่ทาไม่เกิน 1 ข้อนิ้วก้อยต่อข้าง และให้ทายาเช่นนี้ตลอดการวิจัยโดยไม่เปลี่ยนข้างที่ทา ชนิดยา และปริมาณที่ทา ผู้ป่วยสามารถหยุดทายาได้ถ้าผื่นรอยแดง สะเก็ดและความนูนหรือหนาหาย และกลับมาทายาใหม่ถ้ามีอาการกำเริบอีก (relapse) โดยใช้ยาเหมือนเดิม หลังจากได้รับการอธิบายวัตถุประสงค์ ขั้นตอนการวิจัยและประโยชน์ของการวิจัย ผู้ป่วยลงนามเพื่อยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยในเอกสารคำแนะนำสำหรับอาสาสมัครและถ่ายภาพดิจิทัลใบหน้าแบบหน้าตรงและภาพใกล้ชิดผื่นของหน้าทั้ง 2 ข้าง รวมเป็น 12 ภาพ ตั้งแต่เริ่มวิจัย สัปดาห์ที่ 2, 4 และ 8 เพื่อใช้เป็นหลักฐานและประเมินประสิทธิภาพของการรักษาของยาทั้งสองชนิดหลังสิ้นสุดการวิจัยซ้ำอีกครั้ง

การศึกษานี้ได้รับความเห็นชอบจากคณะกรรมการวิจัยและจริยธรรมในคน สถาบันโรคผิวหนัง ตามบันทึกที่ วจ1/2553

การประเมินผล

แพทย์ผู้วิจัยและแพทย์ตจวทอีก 2 ท่าน ทำการประเมินการเปลี่ยนแปลงทางคลินิกโดยประเมินจากรอยโรคชนิด รอยแดง สะเก็ดและความนูนหรือหนาด้วยวิธี Targeted Area Score (TAS) และ Overall Severity Score ประเมินผลการรักษาโดยรวมด้วย Physician's Global Assessment (PGA) Score ประเมินผลข้างเคียง หรือเหตุ

อันไม่พึงประสงค์และประเมินความพึงพอใจในการรักษาของผู้ป่วยโดยใช้แบบสอบถาม รวมถึงประเมินข้อมูลที่เป็นประโยชน์อื่นๆ

แพทย์ผู้วิจัยจะประเมินรอยโรคของผู้ป่วยด้วยวิธี TAS^{18,30,31} ซึ่งประกอบด้วยรอยแดง (erythema) สะเก็ด (scales) และความนูนหรือหนา (induration) โดยแบ่งระดับคะแนนเป็น 0 ถึง 4 โดยประยุกต์จากแบบประเมินความรุนแรงของผื่นโรคสะเก็ดเงิน หรือ PASI score ดังนี้ รอยแดง (erythema) (0; none, 1; mild; light red, 2; moderate; red; but not dark red, 3; severe; dark red และ 4; very severe; very dark red or purplish) สะเก็ด (scales) (0; none, 1; mild; predominately fine scaling, 2; moderate; fine to rough scaling covering a large part, 3; severe; rough, thick scaling covering a large part และ 4; very severe; very rough and very thick scaling totally covering the lesion) และความนูนหรือหนา (induration) (0; none, 1; mild or slight but definite elevation; typically edges indistinct or sloped, 2; moderate or moderate elevation with rough or sloped edges, 3; severe or marked elevation; typically with hard or sharp edges และ 4; very severe or very marked elevation; typically with hard or sharp edges) และคะแนนรวมของอาการแสดงทั้งสามชนิด (Overall Severity Score) ซึ่งจะมีคะแนนระหว่าง 0 ถึง 12 โดยประเมินในวันแรกของการวิจัย สัปดาห์ที่ 2, 4 และ 8

ประเมินผลการรักษาโดยรวมด้วย PGA Score^{18,30,31} โดยมีคะแนนตั้งแต่ (-1) ถึง 5 โดยประยุกต์จากแบบประเมินความรุนแรงของผื่นโรคสะเก็ดเงิน หรือ PASI score ดังนี้ (-1); worsening; exacerbation, 0; no change; 0%, 1; slight improvement; 1-29%, 2; fair improvement;

30-59%, 3; good improvement; 60-89%, 4; excellent improvement; 90-99% และ 5; clear; 100% โดยประเมินในสัปดาห์ที่ 2, 4 และ 8

ประเมินผลข้างเคียงหรือเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาโดยใช้แบบสอบถาม เริ่มในสัปดาห์ที่ 2, 4 และ 8 ส่วนผู้ป่วยเองจะประเมินการเปลี่ยนแปลงหลังจากการรักษาหรือประเมินความพึงพอใจด้วยตนเองโดยใช้แบบสอบถาม self-assessment score^{30,31} ในสัปดาห์ที่ 2, 4 และ 8 ซึ่งมีคะแนนตั้งแต่ 0 ถึง 3 ดังนี้ 0; complete disease control, 1; good disease control, 2; limited disease control และ 3; uncontrolled disease

การวิเคราะห์ทางสถิติ

สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูลพื้นฐานของอาสาสมัคร ประเมินผลข้างเคียง หรือเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ คือสถิติเชิงพรรณนา (descriptive statistics) แสดงค่าเป็นร้อยละ (percentile, %) ค่าเฉลี่ย (mean) หรือค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation, SD) สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูลจากการประเมิน โดยแพทย์ผู้วิจัย ประเมินรอยโรคด้วย TAS, Overall Severity Score, PGA score ทั้งจากการตรวจผื่นและรูปถ่ายดิจิทัลและจากการประเมินโดยอาสาสมัคร self-assessment score เฉพาะที่ให้คะแนน 0 (complete disease control) หรือ 1 (good disease control) ด้วย Wilcoxon Signed Rank test ใช้ทดสอบข้อมูลเชิงปริมาณ ที่เปรียบเทียบ 2 ชนิดที่ทำการศึกษาในคนเดียวกัน (related, 2-samples-measurement data analysis) และกลุ่มประชากรมีการกระจายแบบ non-normal distribution ซึ่งต้องใช้สถิติแบบ non-parametric statistics

โดยให้ตัวแปรหรือจุดมุ่งหมายของการศึกษาที่ 1 (Primary efficacy variable or outcome) คือ ยาที่วิจัยจะ

ถือว่ามีประสิทธิภาพในการรักษาเมื่อได้คะแนนเฉลี่ย หรือร้อยละที่ 4 (90-99%; excellent improvement) หรือ 5 (100%; clear) ด้วยการตรวจผื่นและรูปถ่าย ดิจิตอลแล้วประเมินด้วย PGA score ในสัปดาห์ที่ 2, 4 และ 8 เปรียบเทียบระหว่างยาซีฟิงทาโครไลม์ส 0.1% ที่ ใบหน้าข้างหนึ่งและยาทาสเตียรอยด์ชนิดครีมไฮโดรคอร์ติโซน อีกข้างหนึ่งของใบหน้าซึ่งถือเป็นยาในกลุ่มควบคุม

ตัวแปรหรือจุดมุ่งหมายของการศึกษาที่ 2 (Secondary efficacy variable or outcome) คือ การเปลี่ยนแปลงของคะแนน TAS ซึ่งประกอบด้วยรอยแดง สะเก็ด และความนูนหรือหนา และ Overall Severity Score ในสัปดาห์ที่ 2, 4 และ 8 เปรียบเทียบกับวันแรกของการวิจัย ของยาแต่ละชนิดคือยาซีฟิงทาโครไลม์ส 0.1% และยาทาสเตียรอยด์ชนิดครีมไฮโดรคอร์ติโซน 2% และเปรียบเทียบความแตกต่างกันของคะแนน ข้างต้นระหว่างยาแต่ละชนิดในสัปดาห์ที่ 2, 4 และ 8

ผลการศึกษา

มีผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยครั้งแรกทั้งหมด 34 คน ต่อมาผู้ป่วย 3 คน (drop-out patients) เป็นหญิง 1 คน และชาย 2 คน ได้รับการคัดออกจากการวิจัยเนื่องจากผู้ป่วยทั้ง 3 คนไม่สะดวกในการมาติดตามผลตั้งแต่ครั้งที่ 2 หรือสัปดาห์ที่ 2 ของการติดตามประเมินผล จึงมีผู้ป่วยเข้าร่วมศึกษาวิจัยจนสิ้นสุดโครงการทั้งหมด 31 คนเป็นหญิง 11 คนและชาย 20 คน

ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วย (demographic data) เพศ: ชาย 22 คน (64.7%); หญิง 12 คน (35.3%) , อายุ : ค่าเฉลี่ย 36.4 ปี; ช่วงอายุ 17-59 ปี; ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (SD) 2.53 ปี , ระยะเวลาที่เป็นผื่นสะเก็ดเงิน : บนใบหน้า 4.9 ± 4.77 ปี; หัวตัว 7.7 ± 6.88 ปี, ลำดับการเป็นผื่น

สะเก็ดเงิน: เป็นผื่นที่หน้าก่อน 2 คน (5.9%); เป็นผื่นที่ตัวก่อน 15 คน (44.1%), เป็นพร้อมๆกัน 17 คน (50.0%), ประวัติครอบครัวเป็นโรคสะเก็ดเงิน 7 คน (20.6%), ประวัติเคยได้รับการรักษาก่อนการวิจัย: ไม่เคยรักษา 1 คน (2.9%); การรักษาด้วยยาทาอย่างเดียวก่อน 30 คน (88.3%); การรักษาด้วยยารับประทานก่อน 3 คน (8.8%); รักษาด้วยการฉายแสง 0 คน (0%), PASI แรก รับ: ค่าเฉลี่ย 9.5 ± 10.93 ; ช่วงคะแนน 0.2-44.4, การวินิจฉัย: ด้วยอาการและอาการแสดงอย่างเดียว 32 คน (94.1%); ด้วยจุลพยาธิวิทยา 2 คน (5.9%)

การประเมินประสิทธิภาพของยา

การเปลี่ยนแปลงหลังจากการรักษาโดยประเมินด้วยวิธี Physician's Global Assessment (PGA) Score

หลังจากการรักษาด้วยยาซีฟิงทาโครไลม์ส 0.1% พบว่าค่าเฉลี่ยของคะแนนของผู้ป่วยที่มีการเปลี่ยนแปลง หลังจากการรักษาด้วยยาทาที่มีอาการดีขึ้นชัดเจน 4 คะแนน; excellent improvement; 90-99%) หรือหายขาด (5 คะแนน; clear; 100%) เปรียบเทียบกับยาทาสเตียรอยด์ชนิดครีมไฮโดรคอร์ติโซน 2% ไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยทางสถิติทุกสัปดาห์ (ร้อยละการเปลี่ยนแปลงของยาซีฟิงทาโครไลม์ส 0.1%: ยาทาสเตียรอยด์ชนิดครีมไฮโดรคอร์ติโซน 2% (P value) – สัปดาห์ที่ 2; 64.52: 48.38 (P=0.063), สัปดาห์ที่ 4; 61.29: 58.06 (P=1.0) และ สัปดาห์ที่ 8; 87.10: 80.65 (P=0.5) แต่เมื่อประเมินจากค่าเฉลี่ยของคะแนนทั้งหมดของผู้ป่วยที่มีการเปลี่ยนแปลงหลังจากการรักษาของยาทั้ง 2 ชนิดมีค่าอยู่ในระดับอาการดีขึ้นมาก (good improvement; 60-89%) ถึงอาการดีขึ้นชัดเจน (excellent improvement; 90-99%) และเมื่อเปรียบเทียบระหว่างยาทาทั้งสองชนิดพบว่ายาซีฟิงทาโครไลม์ส 0.1% มีการเปลี่ยนแปลงของอาการที่ดี

ขึ้นมากกว่า ยาทาสดียรอยด์ครีมไฮโดรคอร์ติโซน 2% อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในสัปดาห์ที่ 2, 4 และ 8 (คะแนน PGA ระหว่างยาขี้ผึ้งทาโครไลมัส 0.1% : ยาทาสดียรอยด์ครีมไฮโดรคอร์ติโซน 2% (P value) – สัปดาห์ที่2; 3.68+/-0.75: 3.4+/-0.81 (P=0.023), สัปดาห์ที่4; 3.58+/-0.85: 3.45+/-0.89 (P=0.046) และ สัปดาห์ที่8; 4.10+/-0.7:3.97+/- 0.71 (P=0.046))

การเปลี่ยนแปลงของคะแนน Targeted Area

Score (TAS) และ คะแนนรวม Overall Severity

Score

หลังจากการรักษาด้วยยาขี้ผึ้งทาโครไลมัส 0.1% (tacrolimus ointment 0.1%) และยาทาสดียรอยด์ครีมไฮโดรคอร์ติโซน2%พบว่าค่าเฉลี่ยคะแนนในการเปลี่ยนแปลงของรอยแดง สะเก็ด และความนูนหรือหนาที่ประเมินด้วยวิธี Targeted Area Score (TAS) และคะแนนรวม Overall Severity Score เปรียบเทียบกับวันที่เริ่มวิจัยมีการเปลี่ยนแปลงที่ดีขึ้นในทุกอาการแสดงและในทุกสัปดาห์ โดยมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (คะแนนของการเปลี่ยนแปลงของรอยแดงของยาขี้ผึ้งทาโครไลมัส 0.1% ระหว่างวันสิ้นสุดการวิจัย: วันที่เริ่มวิจัย (P value)–สัปดาห์ที่2; 0.9: 1.4 (P<0.001), สัปดาห์ที่4; 0.8:1.4 (P<0.001) และสัปดาห์ที่8; 0.7:1.4 (P<0.001), คะแนนของการเปลี่ยนแปลงของสะเก็ดของยา 0.1% ระหว่างวันสิ้นสุดการวิจัย: วันที่เริ่มวิจัย (P value)– สัปดาห์ที่2; 0.5: 1.2 (P<0.001), สัปดาห์ที่4; 0.4:1.2 (P<0.001) และสัปดาห์ที่8; 0.7:1.2 (P<0.001) , คะแนนของการเปลี่ยนแปลงของความนูนหรือหนาของยา ระหว่างวันสิ้นสุดการวิจัย : วันที่เริ่มวิจัย (P value)– สัปดาห์ที่2; 0.7: 1.4 (P<0.001), สัปดาห์ที่4; 0.6:1.4 (P<0.001) และสัปดาห์ที่8; 0.5:1.4 (P<0.001) และ

คะแนนรวม Overall Severity Score ของยา ระหว่างวันสิ้นสุดการวิจัย : วันที่เริ่มวิจัย (P value) – สัปดาห์ที่2; 2.1: 4.0 (P < 0.001), สัปดาห์ที่4; 1.8:4.0 (P < 0.001) และสัปดาห์ที่8; 1.5:4.0 (P < 0.001) ส่วนคะแนนของการเปลี่ยนแปลงของรอยแดงของยาทาสดียรอยด์ครีมไฮโดรคอร์ติโซน2% ระหว่างวันสิ้นสุดการวิจัย: วันที่เริ่มวิจัย (P value) – สัปดาห์ที่2; 1.0: 1.4 (P<0.001), สัปดาห์ที่4; 0.9:1.4(P<0.001) และสัปดาห์ที่8; 1.1:1.4 (P<0.001), คะแนนของการเปลี่ยนแปลงของสะเก็ดของยา ระหว่างวันสิ้นสุดการวิจัย: วันที่เริ่มวิจัย (P value)– สัปดาห์ที่2; 0.4: 0.7 (P<0.001), สัปดาห์ที่4; 0.6:0.7 (P<0.001) และสัปดาห์ที่8; 0.5:0.7 (P<0.001), คะแนนของการเปลี่ยนแปลงของความนูนหรือหนาของยา ระหว่างวันสิ้นสุดการวิจัย: วันที่เริ่มวิจัย (P value)– สัปดาห์ที่2; 0.9: 1.4 (P<0.001), สัปดาห์ที่4; 0.4:1.4 (P<0.001) และสัปดาห์ที่8; 0.6:1.4 (P<0.001) และคะแนนรวม Overall Severity Score ของยา ระหว่างวันสิ้นสุดการวิจัย : วันที่เริ่มวิจัย (P value)–สัปดาห์ที่2; 2.3: 4.0(P<0.001), สัปดาห์ที่4; 1.9:4.0 (P<0.001) และสัปดาห์ที่8; 2.2:4.0(P<0.001)) ภาพที่ 1 เมื่อเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงของรอยแดงและสะเก็ดไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างยาทั้งสองชนิดตั้งแต่วันที่เริ่มวิจัยจนสิ้นสุดการวิจัย ดังแสดงในภาพที่ 2

การเปลี่ยนแปลงของความนูนหรือหนา ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างยาทั้งสองชนิดตั้งแต่วันที่เริ่มวิจัยจนถึงสัปดาห์ที่ 4 แต่ยาขี้ผึ้งทาโครไลมัส 0.1% มีการเปลี่ยนแปลงที่ดีขึ้นมากกว่ายาทาสดียรอยด์ครีมไฮโดรคอร์ติโซน 2% แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p<0.05) หลังจากการรักษาในสัปดาห์ที่ 8 ดังแสดงในภาพที่ 2

การเปลี่ยนแปลงคะแนนรวม Overall Severity Score ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างยาทั้งสองชนิดในวันที่เริ่มวิจัย แต่พบว่ายาซีฟิงทาโครโลไมด์ 0.1% มีการเปลี่ยนแปลงหลังการรักษาที่ดีกว่ายาทาสดียรอยด์ครีมไฮโดรคอร์ติโซนอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) หลังจากรักษาในสัปดาห์ที่ 2, 4 และ 8 ดังแสดงในภาพที่ 2

เมื่อพิจารณาในวันที่สิ้นสุดการวิจัยหรือสัปดาห์ที่ 8 การเปลี่ยนแปลงของรอยแดง ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างยาทั้งสองชนิด ส่วนการเปลี่ยนแปลงของสะเก็ด การเปลี่ยนแปลงของความนูนหรือหนาและการเปลี่ยนแปลงคะแนนรวม Overall Severity Score พบว่ายาซีฟิงทาโครโลไมด์ 0.1% ให้การเปลี่ยนแปลงหลังการรักษาที่ดีกว่ายาทาสดียรอยด์ครีมไฮโดรคอร์ติโซน 2% อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) (เปรียบเทียบคะแนนรอยโรคระหว่างยาซีฟิงทาโครโลไมด์ 0.1%: ยาทาสดียรอยด์ครีมไฮโดรคอร์ติโซน 2% (P value)–รอยแดง; 0.7: 1.1 ($P=0.16$), สะเก็ด; 0.3:0.5($P=0.01$) ความนูนหรือหนา; 0.5:0.6 ($P=0.03$) และ Overall Severity Score; 1.5: 1.9 ($P = 0.01$))

การประเมินความพึงพอใจในการรักษาผู้ป่วย

การประเมินความพึงพอใจ

ผลการประเมินความพึงพอใจในการรักษาที่ผู้ป่วยประเมินตนเองด้วยแบบประเมิน self-assessment score พบว่าผู้ป่วยที่ให้คะแนนข้างที่ทายาซีฟิงทาโครโลไมด์ 0.1% ในระดับควบคุมอาการได้ดี หรือ หายขาด มากกว่า

ข้างที่ทายาทาสดียรอยด์ครีมไฮโดรคอร์ติโซน 2% ที่สัปดาห์ที่ 2, 4 และ 8 แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) (คะแนนของ self-assessment score ที่ให้คะแนน complete disease control หรือ good disease control ระหว่างยาซีฟิงทาโครโลไมด์ 0.1%: ยาทาสดียรอยด์ครีมไฮโดรคอร์ติโซน 2% (P value) – สัปดาห์ที่ 2; 26: 17 (0.013), สัปดาห์ที่ 4 ; 29 : 18 (0.001), สัปดาห์ที่ 8 ; 31: 20 (0.001) และ ไม่พบผู้ป่วยที่ให้คะแนนที่เกิดจากการใช้ยาแล้วมีอาการไม่ได้ โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่ให้คะแนนหลังจากรักษาด้วยยาทั้ง 2 ชนิดข้างต้นในระดับควบคุมอาการได้ดี (good disease control) มากที่สุดในสัปดาห์ที่ 2, 4 และ 8

การประเมินความปลอดภัยจากการใช้ยา

การประเมินผลข้างเคียงหรือเหตุอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ไม่พบผลข้างเคียงที่รุนแรงในผู้ป่วยที่เข้าร่วมวิจัย จากผู้ป่วย 31 คน อาการแสบร้อนที่หายได้เอง (burning) อาการคัน (itching) และอาการเคือง (irritation) จากยาซีฟิงทาโครโลไมด์ 0.1% และยาทาสดียรอยด์ครีมไฮโดรคอร์ติโซน 2% ที่ปรากฏในสัปดาห์ที่ 2 นั้นไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนอาการต่อมขนอักเสบหรือสิว (acne) ที่ปรากฏในสัปดาห์ที่ 4 จากยาทั้งสองชนิดและในสัปดาห์ที่ 8 จากยาทาสดียรอยด์ครีมไฮโดรคอร์ติโซน 2% เพียงอย่างเดียวก็ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างยาทั้งสองชนิดเช่นกัน



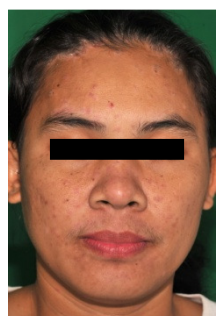
ก



ข



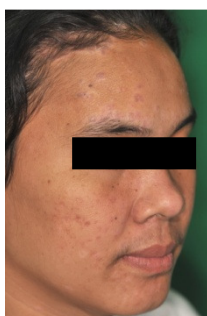
ค



ง



จ



ฉ



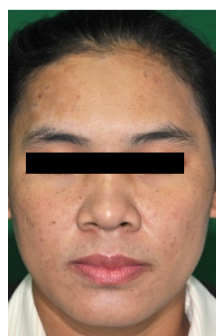
ช



ซ



ฅ



ญ



ฎ



ฏ

ภาพที่ 1

แสดงการเปลี่ยนแปลงทางคลินิกของผื่น
สะเก็ดเงินที่ใบหน้าของผู้ป่วยหญิง

ภาพ ก, ข และ ค แสดงภาพก่อนการรักษา

ภาพ ง, จ และ ฉ แสดงภาพที่ 2 สัปดาห์

ภาพ ช, ซ และ ฅ แสดงภาพที่ 4 สัปดาห์

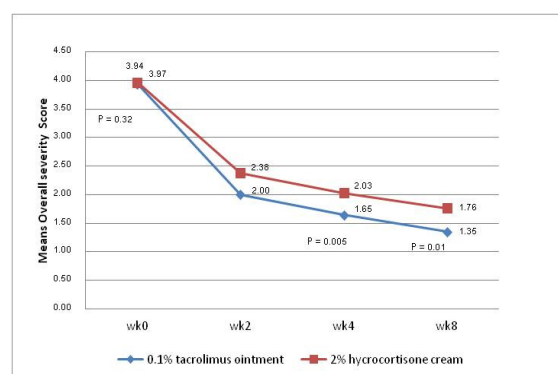
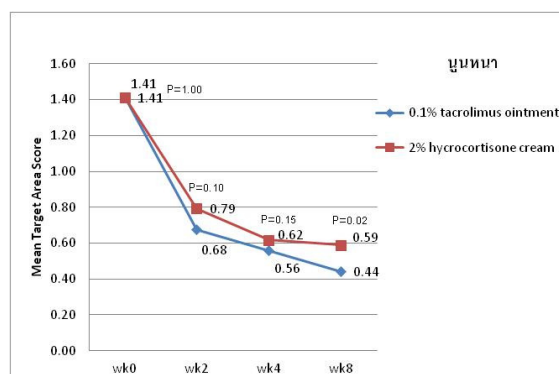
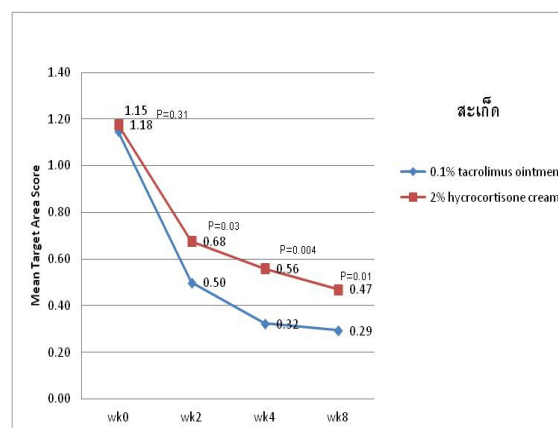
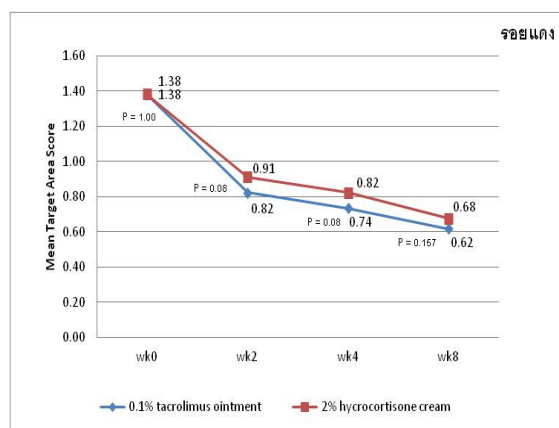
ภาพ จ, ซ และ ฎ แสดงข้างที่ทายาจีเอ็มทีโคร
ไลม์ต-0.1 %

ภาพ ฉ, ญ และ ฏ แสดงข้างที่ทายาสเตียรอยด์
ครีมไฮโดรคอร์ติโซน 2%

ภาพ ญ, ฎ และ ฏ แสดงภาพ

ผื่นหายขาดจากยาทั้งสองชนิด ที่ 8 สัปดาห์

และ เหลือเพียงรอยดำและขาวหลังการอักเสบ



ภาพที่ 2 แผนภูมิเส้นแสดงค่าเฉลี่ยคะแนน Targeted Area Score (TAS) ที่มีการเปลี่ยนแปลงหลังจากรักษา ระหว่างยาซีฟิงทาโครไลม์ส 0.1% (tacrolimus 0.1%) กับยาทาสเตียรอยด์ครีมไฮโดรคอร์ติโซน 2% (hydrocortisone cream 2%) ตั้งแต่เริ่มวิจัยสัปดาห์ที่ 2, 4 และ 8

อภิปรายและสรุปผล

การรักษาโรคสะเก็ดเงินที่ใบหน้า มีรายงานการศึกษาถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการรักษาโรคสะเก็ดเงินที่มีผื่นหนาด้วยยาต้านแคลซินิน^{13-17,32-35} อาทิ การรักษาด้วยยาซีฟิงทาโครไลม์ส 0.3% กับยาหลอก ในการรักษาโรคสะเก็ดเงินที่มีผื่นหนา³² การใช้ยากับยาทาซาลิซิลิกเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษา³⁵ การศึกษาผื่นที่ใบหน้าหรือข้อพับและพบว่าประสิทธิภาพที่ดีในการรักษา ได้แก่ ยาทาพิเมอร์โคไลม์ส (pimecrolimus) ใช้รักษาผื่นสะเก็ดเงินที่

ใบหน้า^{24,28,36} หรือที่ข้อพับ (intertriginous area)^{24,28,30} และยาซีฟิงทาโครไลม์สรักษาผื่นสะเก็ดเงินที่ข้อพับ^{18,22,24-28,37} หรือที่ใบหน้า¹⁸⁻²⁸

จากผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่าภายหลังจากรักษาด้วยยาทาทั้งสองชนิดที่ระดับการเปลี่ยนแปลงของผื่นเฉพาะที่มีอาการที่คันชัดเจนหรือหายขาด (ดีขึ้นคิดเป็นร้อยละ 90 ถึง 100) ด้วยวิธี Physician's Global Assessment (PGA) Score นั้นไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญในทุกสัปดาห์ แต่ที่ระดับการเปลี่ยนแปลงที่มีคะแนนอยู่ในระดับอาการดีขึ้นมาก หรือ

อาการดีขึ้นชัดเจน (ดีขึ้นคิดเป็นร้อยละ 60 ถึง 99) พบว่ายาขี้ผึ้งทาโครโลมัส 0.1% กลับให้ผลในการรักษาที่ดีกว่ายาทาสดียรอยด์ครีมไฮโดรคอร์ติโซน 2% ในทุกสัปดาห์ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) แสดงว่ายาขี้ผึ้งทาโครโลมัส 0.1% มีประสิทธิภาพในการรักษาใกล้เคียงกันกับยาทาสดียรอยด์ครีมไฮโดรคอร์ติโซน 2% ซึ่งผลการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวสามารถอธิบายถึงประสิทธิภาพในการยับยั้งการอักเสบของยาขี้ผึ้งทาโครโลมัส^{6,12} อย่างน้อยเทียบเท่ากับยามาตรฐานคือยาทาสดียรอยด์ครีมไฮโดรคอร์ติโซน 2%^{7,11} กับผื่นสะเก็ดเงินที่ใบหน้า

สำหรับค่าเฉลี่ยของคะแนนการเปลี่ยนแปลงของรอยแดง สะเก็ด และความนูนหรือหนา ที่ประเมินด้วยวิธี Targeted Area Score (TAS) และคะแนนรวม Overall Severity Score เมื่อเปรียบเทียบสัปดาห์ต่างๆกับวันที่เริ่มวิจัย พบว่ายาทั้งสองชนิดมีการเปลี่ยนแปลงที่ดีขึ้นในทุกอาการแสดงและในทุกสัปดาห์ของการวิจัยอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) และไม่มีมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในทุกสัปดาห์ระหว่างยาทั้งสองชนิดสำหรับรอยแดง การเปลี่ยนแปลงของสะเก็ด พบว่ายาขี้ผึ้งทาโครโลมัส 0.1% ให้การเปลี่ยนแปลงที่ดีขึ้นมากกว่ายาทาสดียรอยด์ครีมไฮโดรคอร์ติโซน 2% แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) ในสัปดาห์ที่ 2, 4 และ 8 ส่วนการเปลี่ยนแปลงของความนูนหรือหนาระหว่างยาทั้งสองชนิดในสัปดาห์ที่ 8 พบว่ายาขี้ผึ้งทาโครโลมัส 0.1% ให้การเปลี่ยนแปลงที่ดีขึ้นมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) แสดงว่ายาทาทั้งสองมีฤทธิ์ด้านการอักเสบได้ดีตั้งแต่สัปดาห์ที่ 2 ของการรักษา และยาขี้ผึ้งทาโครโลมัสให้ผลดีกับสะเก็ด และความนูนหรือหนา มากกว่ายาทาสดียรอยด์ครีมไฮโดรคอร์ติโซน 2% โดยเริ่มเห็นผลในสัปดาห์ที่ 2 และ 8

ตามลำดับผลการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวสามารถอธิบายได้จากลักษณะเนื้อยาที่เป็นขี้ผึ้งที่มีความเป็นสารให้ความชุ่มชื้นผิว (emollient effect) และฤทธิ์ในการกักยา (occlusion) ของยาขี้ผึ้งทาโครโลมัส^{12,32,35}

สำหรับการเปลี่ยนแปลงของคะแนนรวม Overall Severity Score ในสัปดาห์ที่ 2, 4 และ 8 ของการรักษา พบว่ายาขี้ผึ้งทาโครโลมัส 0.1% มีการเปลี่ยนแปลงหลังการรักษาที่ดีกว่ายาทาสดียรอยด์ครีมไฮโดรคอร์ติโซน 2% อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) แสดงว่ายาขี้ผึ้งทาโครโลมัสมีประสิทธิภาพในการเปลี่ยนแปลงผื่นทั้งสามชนิดหรือให้ภาพลักษณ์โดยรวมที่ดีกว่ายาทาสดียรอยด์ครีมไฮโดรคอร์ติโซน 2% ตั้งแต่สัปดาห์ที่ 2 ของการรักษา

ผลการประเมินความปลอดภัยจากการใช้ยา โดยประเมินจากผลข้างเคียงหรือเหตุอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา พบว่าผู้ป่วยมีความอดทน (tolerability) ต่อการทายาขี้ผึ้งทาโครโลมัส 0.1% วันละ 2 ครั้ง ในระยะเวลา 8 สัปดาห์ได้ดี เช่นเดียวกับยาทาสดียรอยด์ครีมไฮโดรคอร์ติโซน 2% พบเพียง อาการแสบร้อน (burning) อาการคัน (itching) และอาการเคือง (irritation) จากยาทาทั้งสองชนิดซึ่งไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ และพบได้ภายใน 2 สัปดาห์แรก อาการดังกล่าวสามารถหายได้เองโดยไม่ต้องรักษาเพิ่มเติม ส่วนอาการต่อมขนอักเสบหรือสิว (acne) มีจำนวนไม่มากและไม่จำเป็นต้องรักษา พบได้ในสัปดาห์ที่ 4 จากการทายาทั้งสองชนิด และในสัปดาห์ที่ 8 จากยาทาสดียรอยด์ครีมไฮโดรคอร์ติโซน 2% เพียงอย่างเดียว โดยไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างยาทั้งสองชนิด ไม่มีผู้ป่วยออกจากโครงการวิจัยอันเนื่องมาจากผลข้างเคียงของยา แสดงว่ายาทาทั้งสองชนิดนี้มีผลข้างเคียงน้อยและ

ไม่รุนแรง ปฏิบัติการเกิดเฉพาะตำแหน่งที่ทาเท่านั้น สำหรับความปลอดภัยจากการใช้ยาจีฟังก์ทาโครไลม์ส อาจคล้ายคลึงกับผู้ป่วยผื่นแพ้ผิวหนัง (atopic dermatitis) ซึ่งพบว่ามีความปลอดภัยเนื่องจากการดูดซึมยานี้เข้าสู่ร่างกายพบน้อย^{12,38}

ผลการประเมินความพึงพอใจในการรักษาด้วยแบบประเมิน self-assessment score ของผู้ป่วย พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่พึงพอใจในการรักษาจากยาทั้งสองชนิด และที่ระดับคะแนนความคุมอาการได้ดี หรือ หายขาด ผู้ป่วยพึงพอใจในผลการรักษาของยาจีฟังก์ทาโครไลม์ส 0.1% มากกว่าข้างที่ทายาทาสเตียรอยด์ครีมไฮโดรคอร์ติโซน 2% ที่สัปดาห์ 2, 4 และ 8 แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) ผลดังกล่าวเป็นไปในทิศทางใกล้เคียงกับประสิทธิภาพของยาดังกล่าวข้างต้นแล้ว

จากการศึกษานี้สรุปได้ว่า ยาจีฟังก์ทาโครไลม์ส 0.1% เป็นยาทางเลือกที่มีประสิทธิภาพและปลอดภัยสำหรับรักษาโรคสะเก็ดเงินที่ใบหน้าในคนไทยอย่างน้อย เทียบเท่ากับยาทาทาสเตียรอยด์ครีมไฮโดรคอร์ติโซน 2% ซึ่งเป็นยาตามมาตรฐาน

ข้อจำกัดของการวิจัย

ผู้ป่วยที่เป็นสะเก็ดเงินเกิดอาการกำเริบเองได้ง่าย เช่น จากภาวะเครียด หรือ พักผ่อนน้อย เป็นต้น ดังแสดงในตารางที่ 4 ทำให้ เกิดความผิดพลาดในการแปลผลในแง่ของการเปลี่ยนแปลงที่ดีขึ้นด้วยวิธีที่ใช้ในงานวิจัยนี้ ในรายงานวิจัยที่จะศึกษาต่อไปจึงควรควบคุมปัจจัยอันเกิดจากการกำเริบนี้ด้วย

นอกจากนี้การติดตามอาการหลังหยุดยา การเพิ่มขนาดประชากรและความหลากหลายของประชากรในประเทศไทยยังจะเพิ่มความน่าเชื่อถือและคุณประโยชน์ของงานวิจัยที่จะศึกษาต่อไปในอนาคตอีกด้วย

กิตติคุณประกาศ

แพทย์ผู้วิจัยขอขอบคุณ แพทย์หญิงโปรดปราน ณ สงขลา และแพทย์หญิงปิ่นนรี ชัดดีพัฒนาพงษ์ ผู้ประเมินรูปภาพผลการวิจัย รวมถึงผู้เกี่ยวข้องกับการวิจัยทุกท่าน

References

1. Yoon HS, Park JY, Youn JI. Clinical study of facial psoriasis. *Korean J Dermatol* 2006; 44: 1397-402.
2. Van de Kerkhof PCM, Murphy GM, Austad J, et al. Psoriasis of the face and flexures. *J Dermatolog Treat* 2007; 18: 351-60.
3. Fortune DG, Richards HL, Main CJ, Griffiths CE. Patients' strategies for coping with psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2002; 27: 177-84.
4. Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, editors. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 2008. p. 169-93.
5. Van de Kerkhof PC, Schalkwijk J. Psoriasis. In: Bolognia JL, Jorizzo JL, Rapini RP, editors. *Dermatology* 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2008. p. 115-35.
6. Lowes MA, Bowcock AM, Krueger JG. Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature* 2007; 445: 866-73.
7. U.S. Food and Drug Administration. Hydrocortisone acetate cream 2%. [online] [cited?];[6screens] Available from: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/dailys/01/Feb01/022701/cp00001.pdf>
8. Lebwohl MG, Tan MH, Meador SL, Singer G. Limited application of fluticasone propionate ointment, 0.005% in patients with psoriasis of the face and intertriginous areas. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 77-82.
9. Valencia IC, Kerdell FA. Topical corticosteroids. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, editors. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 2008. p. 2102-6.
10. Nesbitt Jr LT. Glucocorticosteroids. In: Bolognia JL, Jorizzo JL, Rapini RP, editors. *Dermatology*. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2008. p. 1923-34.
11. Trozak DJ. Topical corticosteroid therapy in psoriasis vulgaris: update and new strategies. *Cutis* 1999; 64: 315-8.
12. U.S. Food and Drug Administration. Protopic®. [online] [cited?];[24screens] Available from: URL: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2006/050777s012lbl.pdf
13. Bergman J, Rico MJ. Tacrolimus clinical studies for atopic dermatitis and other conditions. *Semin Cutan Med Surg* 2001; 20: 250-9.
14. Kormeili T, Lowe NJ, Yamauchi PS. Psoriasis: immunopathogenesis and evolving immunomodulators and systemic therapies; U.S. experiences. *Br J Dermatol* 2004; 151: 3-15.
15. Sidbury R, Hanifin JM. Topical immunomodulators. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, editors. *Fitzpatrick's dermatology in*

- general medicine. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 2008. p. 2125-9.
16. Callen JP. Immunomodulators. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, editors. *Dermatology*. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2008. p. 1973-90.
 17. Luger T, Paul C. Potential new indications of topical calcineurin inhibitors. *Dermatology* 2007; 215: 45-54.
 18. Lebwohl M, Freeman AK, Chapman MS, et al. Tacrolimus ointment is effective for facial and intertriginous psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 723-30.
 19. Yamamoto T, Nishioka K. Topical tacrolimus is efficiency for facial lesions of psoriasis. *Acta Derm Venereol* 2000; 80: 451.
 20. Yamamoto T, Nishioka K. Topical tacrolimus: an efficacy therapy for facial psoriasis. *Eur J Dermatol* 2003; 13: 471-3.
 21. Clayton TH, Harrison PV, Nicholls R, Delap M. Topical tacrolimus for facial psoriasis. *Br J Dermatol* 2003; 149: 419-20.
 22. Lebwohl M, Freeman AK, Chapman MS, Feldman S, Hartle J, Henning A. Proven efficacy of tacrolimus for facial and intertriginous psoriasis. *Arch Dermatol* 2005; 141: 1154.
 23. Kroft EB, Erceg A, Maimets K, Vissers W, van der Valk PG, van de Kerkhof PC. Tacrolimus ointment for the treatment of severe facial plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005; 19: 249-51.
 24. Bigby M. Pimecrolimus and tacrolimus for the treatment of intertriginous and facial psoriasis: are they effective? *Arch Dermatol* 2005; 141: 1152-3.
 25. Martin Ezguerra G, Sanchez Regana M, Herrera Acosta E, Umberto Millet P. Topical tacrolimus for the treatment of psoriasis on the face, genitalia, intertriginous areas and corporal plaques. *J Drugs Dermatol* 2006; 5: 334-6.
 26. Brune A, Miller DW, Lin P, Cotrim-Russi D, Paller AS. Tacrolimus ointment is effective for psoriasis on the face and intriginous areas in pediatric patients. *Pediatr Dermatol* 2007; 24: 76-80.
 27. Freeman AK, Linowski GJ, et al. Tacrolimus ointment for the treatment of psoriasis on the face and intertriginous areas. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 564-8.
 28. Scheinfeld N. The use of topical tacrolimus and pimecrolimus to treat psoriasis: a review. *Dermatol Online J* 2004; 10: 3.
 29. Mobini N, Toussaint S, Kaminno H. Noninfectious erythematous, papular, and squamous diseases. In: Elder DE, editors. *Lever's histopathology of the skin*. 10th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009. p. 174-81.
 30. Gribetz C, Ling M, Lebwohl M, Pariser D, Craelos Z, Gottlieb AB, et al. Pimecrolimus cream 1% in the treatment of intertriginous psoriasis: A double-blinded, randomized study. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 731-8.
 31. Feldman SR, Krueger GG. Psoriasis assessment tools in clinical trials. *Ann Rheum Dis*. 2005; 64: ii65-8.
 32. Zonneveld IM, Rubins A, Jablonska S, Dobozy A, Ruzicka T, Kind P, et al. Topical tacrolimus is not effective in chronic plaque psoriasis. A pilot study. *Arch Dermatol* 1998; 134: 1101-2.
 33. Jegasothy BV, Ackerman CD, Todo S, et al. Tacrolimus(FK506)-- a new therapeutic agent for severe recalcitrant psoriasis. *Arch Dermatol* 1992; 128: 781-5.
 34. Remitz A, Reitamo S, Erkkö P, Granlund H, Lauerma AI. Tacrolimus ointment improves psoriasis in a microplaque assay. *Br J Dermatol* 1999; 141: 103-7.
 35. Carroll CL, Clarke J, Camacho F, Balkrishnan R, Feldman SR. Topical tacrolimus ointment combined with 6% salicylic acid gel for plaque psoriasis treatment. *Arch Dermatol* 2005; 141: 43-6.
 36. Jacobi A, Braeutigam M, Mahler V, Schultz E, Hertl M. Pimecrolimus 1% cream in the treatment of facial psoriasis: a 16-week open-label study. *Dermatology* 2008; 216: 133-6.
 37. Steel JA, Choi C, Kwong PC. Topical tacrolimus in the treatment of inverse psoriasis in children. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 713-6.
 38. Harper J, Smith C, Rubin A, et al. A multicenter study of the pharmacokinetics of tacrolimus ointment after first and repeated application to children with atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2005; 124: 695-9.

Efficacy of 694 nm Fractional Q-Switched ruby Laser for Treatment of Melasma in Thai.

Sarawalai Rakchart MD,

Wiwat Korkij MD,

Ratchathorn Panchaprateep MD.

ABSTRACT:

RAKCHART S, KORKIJ W, PANCHAPRATEEP R. EFFICACY OF 694 NM FRACTIONAL Q-SWITCHED RUBY LASER FOR TREATMENT OF MELASMA IN THAI. THAI J DERMATOL 2012; 28: 112-122.

DIVISION OF DERMATOLOGY, DEPARTMENT OF MEDICINE, FACULTY OF MEDICINE, CHULALONGKORN UNIVERSITY, BANGKOK, THAILAND.

Background: Melasma is very difficult to treat, and sometime refractory to treatment. Various pigment-specific lasers have been used in melasma with unsatisfactory results. Fractional 694 nm Q-switched ruby laser, a novel modality for facial rejuvenation, is expected to be the treatment of choice for melasma.

Objectives: To evaluate the efficacy and safety of 694 nm fractional Q-Switched ruby laser in the treatment of melasma.

Materials and Methods: Twenty-three patients with clinical diagnosis of mixed and dermal type melasma were the subjects of this split face randomized control study. All patients applied the sunscreen and were treated with 694 nm fractional Q ruby laser (4 mm spot size, 2.5-4 J/cm² fluence) on one half of the face for 4 sessions with 4 weeks intervals. Pigmentation was objectively evaluated by using a colorimeter (lightness index) and subjectively evaluated by using the modified Melasma Area and Severity Index (mMASI) score.

Results: Twenty-three females patients with skin phototype 3-4 were recruited into this study. The improvement rate of melasma on the laser sides after 1 and 3 months of the last treatment were about 2.54% and 1.18%,

respectively. While the improvement rate of melasma on the control sides of the patients after 1 and 3 months of the last treatment were -4.06% and -1.48%, respectively. No statistical difference in the improvement rate of melasma was found between the control and laser groups ($p\text{-value} \geq 0.05$). Evaluated by mMASI score, the laser sides show a decrease of mMASI from 16.5 ± 8.1 to 14.6 ± 6.5 and 15.2 ± 6.5 at 1 and 3 months after the last treatment was completed but no statistically significant difference from the control sites ($p\text{-value} = 0.736$ and 0.812 , respectively). The most common adverse effect was post-inflammatory hyperpigmentation, post-inflammatory hypopigmentation and urticarial rash were also found.

Conclusion: The fractional 694 nm Q-Switched ruby laser was not an effective treatment method for melasma in Thai patients. The laser treatment result in lightening of the melasma, but this is not different when compared to the sunscreen treatment.

Key words: Fractional Q-switched ruby laser, Melasma

บทคัดย่อ:

สรวย รัชชาติ, วิวัฒน์ ก่อกิจ, รัชต์ธร ปัญจประทีป การศึกษาประสิทธิภาพของ 694 นาโนเมตร แฟรกชันนอลควิสวิชรูบี้เลเซอร์ในการรักษาฝ้าในคนไทย วารสารโรคผิวหนัง 2555; 28: 112-122.

หน่วยโรคผิวหนัง ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ความสำคัญและที่มาของงานวิจัย: ฝ้าเป็นโรคความผิดปกติของเม็ดสีที่พบได้บ่อยในคนเอเชีย รักษายากและมักไม่หายขาด การรักษาด้วยเลเซอร์หลายประเภทยังให้ผลการรักษาที่ไม่น่าพึงพอใจ การศึกษานี้จึงนำแฟรกชันนอลควิสวิชรูบี้เลเซอร์ ซึ่งเป็นเลเซอร์รักษาเม็ดสีที่พัฒนาขึ้นใหม่เพื่อใช้รักษา และหวังผลให้เป็นทางเลือกหนึ่งในการรักษาฝ้าอย่างมีประสิทธิภาพ

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาประสิทธิภาพการรักษาฝ้าและผลข้างเคียงจากการรักษาฝ้าด้วย 694 นาโนเมตร แฟรกชันนอลควิสวิชรูบี้เลเซอร์

วิธีการศึกษา: ผู้ป่วยฝ้า (ชนิดผสมและชนิดลึก) จำนวน 23 คน ทำการรักษาเปรียบเทียบ 2 ข้างของใบหน้าด้วยเครื่องแฟรกชันนอลควิสวิชรูบี้เลเซอร์ (4 mm spot size, 2.5-4 J/cm²) จำนวนทั้งหมด 4 ครั้ง ห่างกัน 4 สัปดาห์ และตรวจติดตามทุก 4 สัปดาห์ นาน 3 เดือน โดยผู้เข้าร่วมวิจัยทุกคนต้องทาครีมกันแดดทั่วทั้งใบหน้าตลอดระยะเวลาการวิจัย

ผลการศึกษา: มีผู้เข้าร่วมวิจัย 23 คน มีความเข้มของสีผิวระดับ (Fitzpatrick skin phototype) 3-4 จากการศึกษาพบว่าอัตราการหายของฝ้าที่ 1 เดือน และ 3 เดือนหลังการรักษาด้วยเลเซอร์ครั้งสุดท้าย เท่ากับ 2.54% และ 1.18% ตามลำดับ แต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากด้านควบคุม ($p\text{-value} = 0.617$ และ 0.775 ตามลำดับ) เมื่อประเมินความเข้มของสีผิวด้วย mMASI พบว่าด้านเลเซอร์มีคะแนนความเข้มของสีผิวลดลงจาก 16.5 เป็น 14.6 และ 15.2 ที่ 1 เดือน และ

3 เดือนหลังการรักษาด้วยเลเซอร์ครั้งสุดท้ายแต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากด้านความคุมเช่นกัน (p -value = 0.736 และ 0.812 ตามลำดับ) ผลข้างเคียงที่พบได้แก่ ภาวะรอยดำและรอยขาวตามหลังการอักเสบ (Post-inflammatory hyper/hypopigmentation) และผื่นลมพิษ (Urticarial rash)

สรุปผล: เลเซอร์ชนิด Fractional Q-switched ruby laser ไม่มีประสิทธิภาพในการรักษาฝ้าในคนไทย การรักษาด้วยเลเซอร์ทำให้ความเข้มของฝ้าลดลงเล็กน้อย แต่ไม่แตกต่างจากการรักษาด้วยครีมกันแดด

คำสำคัญ: ฝ้า, แฟรกชันนอลคิวสวิตช์เลเซอร์

บทนำ

ฝ้าเป็นโรคที่ไม่ร้ายแรง แต่มีผลต่อนุคลิกภาพ ความสวยงาม และผลทางด้านจิตใจของผู้เป็น ฝ้า เป็นการเพิ่มขึ้นของเม็ดสี (hypermelanosis) ของผิวหนังบริเวณที่ถูกแสงแดด มีลักษณะเป็นจุดหรือเป็นปื้น สีน้ำตาลหรือเทา ดำ ที่บริเวณแก้ม หน้าผาก จมูก เหนือริมฝีปากบน คาง และเหนือคิ้ว อาจลามไปบริเวณคอ และแขนด้านนอก ผื่นฝ้าจะไม่มีการอักเสบ ไม่มีขุย ไม่มีอาการ รอยโรคเกิดขึ้นซ้ำๆ และมักมีการกระจายเหมือนกันทั้งสองข้างของใบหน้า (symmetric distribution)¹ โรคนี้พบบ่อยในเพศหญิงมากกว่าเพศชาย (2-24:1)^{2, 3} ช่วงอายุวัยกลางคน ตั้งแต่ 30-40 ปีขึ้นไป โดยเฉพาะในคนผิวสีคล้ำ (Fitzpatrick's skin types IV-VI) และเชื้อชาติที่อยู่ในภูมิภาคประเทศที่ได้รับแสงอัลตราไวโอเลตมาก เช่นในชาวเอเชีย, Hispanics/Latinos และ African Americans^{4, 5} การรักษาฝ้ามักจะรักษายาก เป็นๆหายๆ การรักษาฝ้าที่มีในปัจจุบันส่วนมากยังไม่ได้ผล มักกลับมาเป็นซ้ำ และเกิดผลข้างเคียง การรักษาฝ้าในปัจจุบันใช้ครีมกันแดด และยาทาเป็นหลัก⁶ ซึ่งใช้เวลาในการรักษานาน อย่างน้อย 6 เดือน และได้ผลกับฝ้าชนิดตื้น ส่วนฝ้าชนิดลึกและชนิดผสม มักตอบสนองต่อยาทาไม่ดี จึงมีความพยายามหาวิธีอื่นๆ มาช่วยในการรักษาฝ้า เพื่อให้มีประสิทธิภาพและรอยโรคจางเร็วขึ้น คือ การลอกฝ้าด้วย

สารเคมี (Chemical Peeling) ซึ่งให้ผลไม่น่าพอใจ ต้องใช้ยาทาควบคู่ไปด้วย และกลับมาเป็นซ้ำได้บ่อย

การใช้เลเซอร์เพื่อการรักษาฝ้าผิวเข้ม (pigmented laser) มีหลายชนิดด้วยกัน เช่น 532 nm และ 1064 nm Q-Switched Nd:YAG laser^{7, 8, 9}, 694 nm Q-Switched ruby laser^{9, 10, 11}, 755 nm Q-Switched Alexandrite laser¹² เลเซอร์กลุ่ม fractional photothermolysis เช่น 1550-nm erbium-doped fractional¹³, 1,927-nm fractional thulium fiber¹⁴ ซึ่งการใช้แสงหรือเลเซอร์รักษาฝ้ายังให้ผลที่ไม่แน่นอน โดยเฉพาะในคนสีผิวคล้ำ เช่น คนไทย มักเกิดผลข้างเคียง คือ รอยด่างหรือรอยดำ และฝ้ากลับมาเข้มขึ้นภายใน 1-3 เดือน หรือเลเซอร์กลุ่ม ablative laser resurfacing คือ CO₂ laser^{12, 15} และ Er:YAG¹⁶ ที่ให้ผลดี แต่ผู้ป่วยเกือบทุกรายเกิดรอยดำหลังเลเซอร์ จึงมีการพัฒนาเลเซอร์ในกลุ่มรักษาฝ้าผิวเข้ม (pigmented laser) คือ 694 nm Fractional Q-Switched Ruby Laser ที่ความยาวคลื่น 694 nm¹⁷ มีจุดเด่นคือ จะถูกดูดซับด้วย hemoglobin และ น้ำ น้อยมาก และถูกดูดซับด้วยเมลานินได้ดี การรวม Q-Switched ruby laser และ fractional photothermolysis เข้าด้วยกัน เพื่อให้ได้ผลในการทำลายเซลล์เม็ดสี และลดผลข้างเคียงจากเลเซอร์ลง เช่น การลดระยะเวลาการรักษาตัวของผิว รอยดำหลังเลเซอร์ จุดเลือดออก และความเจ็บปวดจากการรักษา

วัสดุและวิธีการ

เป็นการศึกษาแบบ randomized control, split-face, evaluator-blind study โดยผ่านการพิจารณาทางจริยธรรมของคณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

กลุ่มตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษา

ศึกษาในประชากรทั้งหมด 23 คน เป็นผู้หญิงทั้งหมด อายุเฉลี่ย 45.4 ปี (ต่ำสุด 34 ปี สูงสุด 55 ปี) skin phototype III 9 คน และ phototype IV 14 คน ทุกคนเป็นฝ้าชนิดผสมระหว่างชนิดตื้นกับชนิดลึก ผู้ป่วยทุกคนเคยได้รับการรักษามาก่อนด้วยยาทารักษาฝ้า และส่วนมากได้รับการรักษาร่วมอื่นๆ เช่น เลเซอร์ ลอกฝ้าด้วยสารเคมี เป็นต้น

เกณฑ์ในการคัดเลือกเข้าการศึกษา (inclusion criteria)

ผู้หญิงหรือผู้ชายที่มีอายุระหว่าง 20-55 ปี ที่มีฝ้าชนิดลึกหรือชนิดผสมที่บริเวณแก้มทั้งสองข้างลักษณะคล้ายคลึงกัน

เกณฑ์ในการตัดออกจากการศึกษา (exclusion criteria)

ตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร มีประวัติแผลหายยาก เกิดแผลเป็นง่าย ผื่นแพ้แสง ได้รับฮอร์โมนทดแทนหรือรับประทานยาคุมกำเนิด ได้รับยาบางชนิดที่มีผลทำให้ผิวหนังไวต่อแสง รักษาฝ้าด้วยยาทาก่อนการวิจัย 1 เดือน รักษาด้วยเลเซอร์หรือลอกฝ้าด้วยสารเคมีก่อนการวิจัย 6 เดือน

ผู้วิจัยสุ่มเลือกด้านที่จะทำการรักษาด้วยเลเซอร์ และด้านเปรียบเทียบ ก่อนการรักษาด้วยเลเซอร์ 2 สัปดาห์ และตลอดช่วงการศึกษาวิจัย ให้ผู้เข้าร่วมวิจัยทุกคนทาครีมกันแดดที่มี SPF 50 โดยไม่ให้เกิดการรักษาด้านอื่นร่วมด้วย รักษาด้วย 694 nm Fractional Q-switch Ruby laser (TattooStar R, Asclepion, Germany) โดยใช้หัวเส้นผ่านศูนย์กลาง (spot size) 4 mm พลังงาน (fluence) 2.5-4

J/cm² ช่วงเวลาการปล่อยแสง (pulse duration) 40 ns โดยยิงเลเซอร์แบบ single spot ทั่วทั้งบริเวณใบหน้าข้าง Treatment จนกว่าจะถึง clinical endpoint คือเห็นผิวหนังบริเวณฝ้าเป็นสีแดงเรื่อๆ หรือสีแดงอ่อน (mild erythema) โดยไม่มีจุดเลือดออก (purpura) หรือตกเป็นสะเก็ดสีขาว (immediate whitening) โดยทำเลเซอร์ทั้งหมด 4 ครั้ง ห่างกัน 4 สัปดาห์ และตรวจติดตามการรักษาทั้งหมด 3 ครั้ง ห่างกัน 4 สัปดาห์ ระหว่างการทำเลเซอร์จะเป่าลมเย็นเพื่อลดความเจ็บปวด หลังเลเซอร์ทุกครั้ง ให้ผู้ป่วยทาครีมหลังเลเซอร์ (Soothing face cream 12% Omega, Eucerin R) ทั่วหน้า วันละ 2 ครั้ง เช้า, เย็น เป็นเวลาอย่างน้อย 1 สัปดาห์ ร่วมกับทาครีมกันแดด

ประเมินการรักษาโดยการถ่ายภาพด้วยกล้องวีเซีย

(Visia CR, Canfield Scientific, Inc., Fairfield, NJ) ก่อนการรักษาเป็น baseline และถ่ายภาพทุกครั้งที่มาติดตามการรักษา และวัดสีผิวบริเวณรอยโรคฝ้าและสีผิวปกติด้วยเครื่อง colorimeter ซึ่งเป็นการวัดปริมาณค่าความเปลี่ยนแปลงของสีผิว ใช้ CIE L*a*b* color system วัดสีผิวออกมา 3 แบบ คือ white-black (L*), red-green (a*) และ yellow-blue (b*) โดยการวิจัยนี้จะใช้ค่า L ที่เกี่ยวกับ “luminous reflectance” หรือ ความเข้มหรือจางของสีผิว skin lightness และแสดงการสะท้อนแสงของผิว (skin reflectance) เป็นสเกลสีเทา (gray scale) โดย สีเข้ม (total black) L* = 0 จนถึง สีจาง (total white) L* = 100 โดยกำหนดให้ Absolute Lightness Index (LI) คือการวัดค่า L จากบริเวณที่ทำการวัด Relative Lightness Index (RLI) คือค่าคำนวณที่ได้จากผลต่างของ Absolute Lightness Index (LI) ของผิวบริเวณที่ปกติกับบริเวณที่เป็นฝ้า แล้วนำค่าที่ได้มาคำนวณ ดังสูตร

Relative Lightness Index (RLI) = LI บริเวณผิวปกติ - LI บริเวณที่เป็นฝ้า (ของใบหน้าในแต่ละข้าง)

นำค่า RLI ที่ได้ทั้งด้านขวาและซ้ายก่อนและหลังการรักษา มาคำนวณเป็นค่า อัตราการหายของฝ้า

(improvement rate; IR) มีหน่วยเป็นเปอร์เซ็นต์

Improvement rate (%) =

$$\frac{(RLI_{\text{pre-treatment}} - RLI_{\text{post-treatment}}) \times 100}{RLI_{\text{pre-treatment}}}$$

RLI pre-treatment

ประเมินความรุนแรงของฝ้าจากภาพถ่ายโดยแพทย์ ผิวหนัง 2 ท่านที่ไม่ทราบด้านที่รักษาด้วยเลเซอร์ หรือ ด้านควบคุม โดยใช้ Modified Melasma Area and Severity Index (modified MASI score) โดยตัดแปลงจาก Original MASI score ที่ประเมินทั้งใบหน้า โดยคิดเฉพาะ บริเวณแก้ม (malar area) แก้มขวา หรือซ้าย โดยคิดพื้นที่ แก้มแต่ละข้างเป็น 100% โดยแบ่งการให้คะแนนเป็น A = พื้นที่ที่เป็นฝ้า (A= 0-6 โดย 0 = 0%, 1 < 10%, 2 = 10-29%, 3 = 30-49%, 4 = 50-69%, 5 = 70-89%, 6 = 90-100%) D = ความเข้มของฝ้า (D= 0-4 โดย 0 = ไม่มีเลย, 1

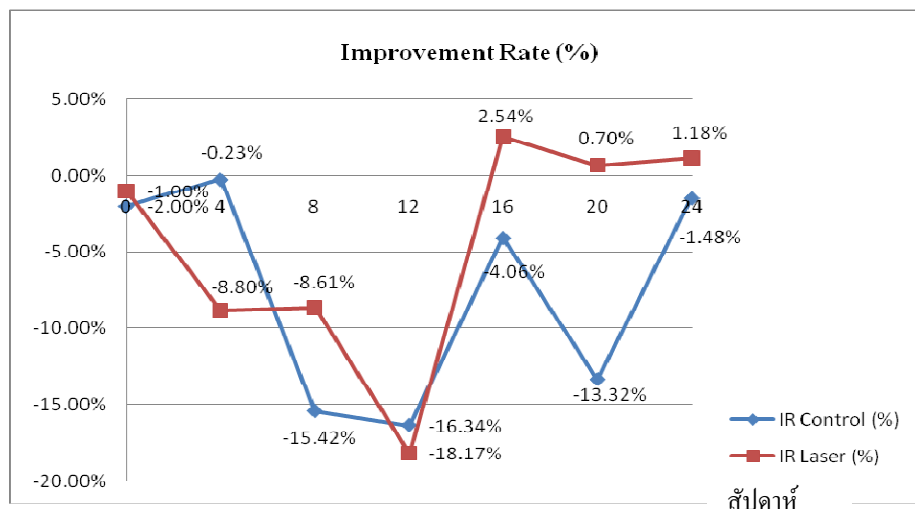
= เล็กน้อย, 2 = ปานกลาง, 3 = มาก, 4 = มากที่สุด และ H = ความสม่ำเสมอของเม็ดสี (H = 0-4 โดย 0 = น้อยมาก, 1 = น้อย, 2 = ปานกลาง, 3 = มาก, 4 = มากที่สุด) และนำคะแนนที่ได้มาคำนวณ mMASI score = (D + H) × A

ประเมินความพึงพอใจโดยรวมในการรักษา ของ ผู้เข้าร่วมวิจัยโดยตอบแบบสอบถามหลังสิ้นสุดการรักษา โดยแบ่งเป็น 5 scales ดังนี้ -2 = ไม่พอใจมาก, -1 = ไม่พอใจ, 0 = เฉยๆ, 1 = พอใจ, 2 = พอใจมาก

ประเมินความปลอดภัยของเลเซอร์ เช่น อาการแดง บวม แสบร้อน จุดเลือดออก รอยดำ หรือรอยด่างหลังการรักษาด้วยเลเซอร์

สถิติ

อัตราการหายของฝ้า และคะแนน mMASI ระหว่าง กลุ่มเลเซอร์และกลุ่มควบคุมใช้ Paired t-test และผลการ ประเมินความพึงพอใจโดยรวมในการรักษาระหว่าง 2 กลุ่ม ใช้ Wilcoxon signed-ranks test และ significant เมื่อ $p\text{-value} < 0.05$



ตารางที่ 1 กราฟเส้นแสดงค่าเฉลี่ยอัตราการหายของฝ้า (improvement rate; IR)

ผลการศึกษา

ผู้เข้าร่วมวิจัยจำนวน 23 ราย ออกจากการวิจัย 3 ราย เนื่องจากไม่มาตรวจติดตามการรักษา 2 ราย โดยไม่ทราบเหตุผล เพราะไม่สามารถติดต่อผู้ป่วยได้ อีก 1 รายไม่มารักษาด้วยเลเซอร์ครั้งที่ 4 เนื่องจากประสบอุบัติเหตุ มีเลือดคั่งในสมอง รวมเหลือผู้เข้าร่วมวิจัยจนถึงสิ้นสุดโครงการทั้งหมด 20 ราย โดยเป็นเพศหญิงทั้งหมด การประเมินรอยโรคของฝ้าในช่วงเริ่มต้นการวิจัย พบว่าสีของฝ้า และคะแนน mMASI ของใบหน้าทั้งสองข้าง ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$)

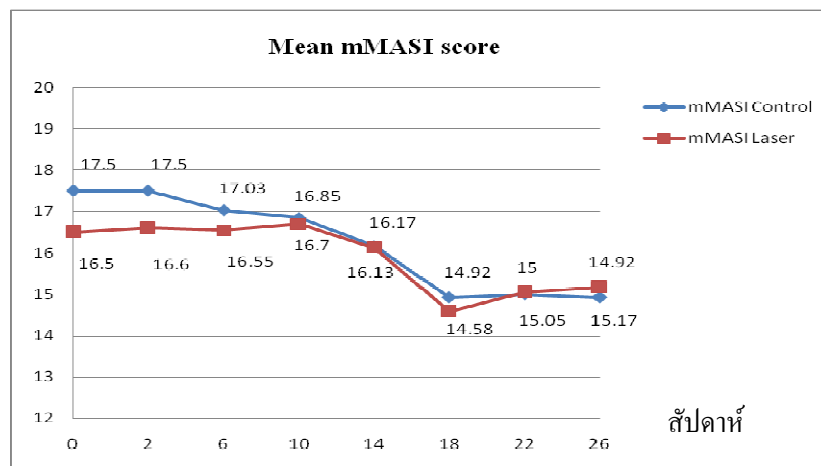
อัตราการหายของฝ้า (improvement rate) จากการวัดด้วย colorimeter แสดงในตารางที่ 1 พบว่าอัตราการหายของฝ้ามีแนวโน้มลดลงในการรักษาด้วยเลเซอร์ในครั้งที่ 1-4 ทั้งด้านที่ให้การรักษาและด้านควบคุม แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และพบว่าช่วงตรวจติดตามการรักษาที่ 1 เดือน 2 เดือนและ 3 เดือนหลังการรักษาครั้งสุดท้าย ด้านที่ทำการรักษามีอัตราการหายของฝ้าดีขึ้น (+2.54%, 0.7% และ 1.18% ตามลำดับ) กว่าด้านควบคุมที่ทาครีมกันแดด (-4.06%, -13.32% และ -1.48% ตามลำดับ) แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$)

คะแนนความรุนแรงของฝ้า mMASI score ที่ประเมินโดยแพทย์ผิวหนัง 2 ท่าน แสดงในตารางที่ 2 มีแนวโน้มลดลงในทั้ง 2 กลุ่ม แต่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) เมื่อประเมินโดยใช้สถิติแบบ repeated ANOVA เปรียบเทียบผลของด้านเดียวกัน พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของค่า mMASI score ที่ก่อนการรักษาเปรียบเทียบกับที่ตรวจติดตามครั้งสุดท้าย (3 เดือน) โดยพบทั้งด้านที่รักษาด้วย

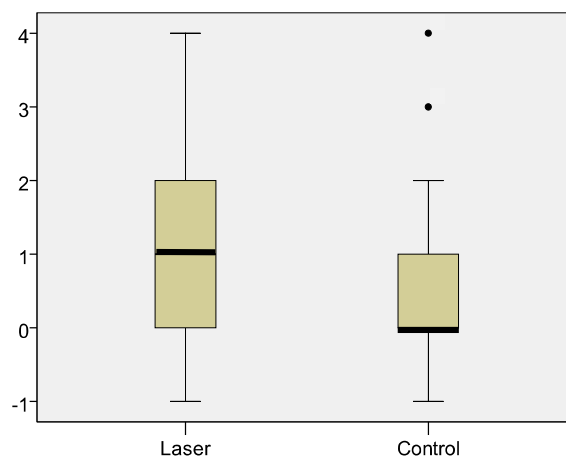
เลเซอร์และด้านควบคุม ($p = 0.043$ และ 0.001 ตามลำดับ)

การประเมินการหายของฝ้าโดยรวมของผู้เข้าร่วมวิจัยพบว่าด้านที่ได้รับการรักษาด้วยเลเซอร์ได้รับความพึงพอใจมากกว่าด้านควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.039$)

ผลข้างเคียงที่พบ แสดงในตารางที่ 4 ผลข้างเคียงที่พบบ่อยที่สุด คือ รอยดำหลังเลเซอร์ (post-inflammatory hyperpigmentation) 90% และยังพบรอยด่างขาว (post-inflammatory hypopigmentation) 30% ซึ่งมักพบในผู้เข้าร่วมวิจัยที่ได้รับการรักษาด้วยเลเซอร์ที่ตื้นค่าพลังงานสูง ผู้ป่วยทุกคนที่มีรอยดำหลังเลเซอร์ จะพบว่าหลังเลเซอร์ไปแล้วฝ้าจะจางลงประมาณ 2 สัปดาห์ หลังจากนั้นฝ้าจะเริ่มเข้มมากขึ้น 2 สัปดาห์จนกระทั่งมาตรวจติดตามอีกครั้ง รอยดำหลังเลเซอร์จะจางลงที่ 1-3 เดือน หลังสิ้นสุดการรักษา ส่วนรอยด่างขาวยังสามารถพบได้เมื่อตรวจติดตามที่ 1 ปี ในผู้เข้าร่วมวิจัย 2 ราย ที่กลับมาตรวจติดตาม โดยรอยด่างขาวดีขึ้น แต่ไม่หาย ผลข้างเคียงอื่นๆ ที่ไม่รุนแรง สามารถหายได้เองในเวลาอันสั้นที่พบได้ คือ ผื่นบวมแดง อาการแสบร้อนหลังเลเซอร์ ซึ่งหายเองในเวลาประมาณ 30-60 นาที ผื่น comedone ในผู้ร่วมวิจัย 2 คน (10%) โดยผื่นหายได้เองภายใน 1-2 สัปดาห์ ไม่พบจุดเลือดออกหลังเลเซอร์ ประเมินระดับความเจ็บปวดโดยใช้ Visual Analogue Scale คะแนนเต็ม 10 ผู้ป่วยส่วนมากมีระดับความเจ็บปวดอยู่ในระดับปานกลาง (pain score = 5) โดยระดับความเจ็บปวดมากที่สุดมีค่าเท่ากับ 10 น้อยที่สุดมีค่าเท่ากับ 1



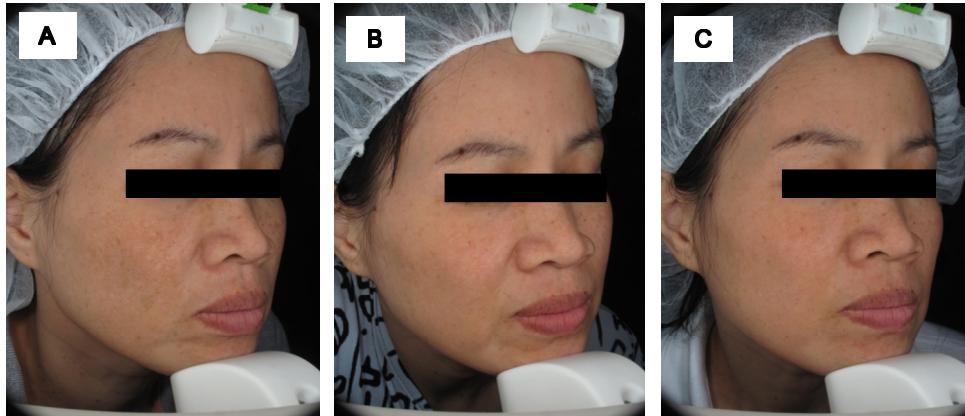
ตารางที่ 2 กราฟเส้นแสดงค่าเฉลี่ยคะแนนความรุนแรงของการเป็นฝ้า (modified MASI score)



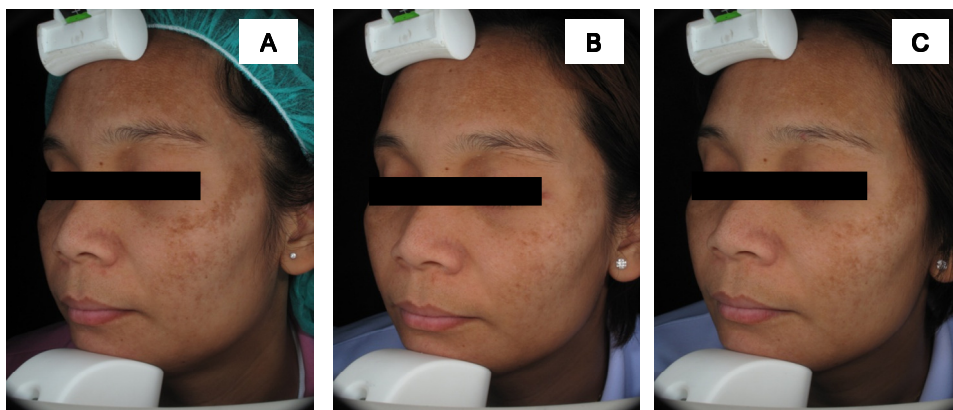
ตารางที่ 3 แผนภูมิแสดงการหายของฝ้าโดยรวมของผู้เข้าร่วมวิจัย ในด้านที่รักษาและด้านควบคุม เมื่อตรวจติดตามผลครั้งสุดท้าย 3 เดือนหลังจากให้การรักษาครบ 4 ครั้ง

ตารางที่ 4 แสดงผลข้างเคียงหลังการรักษาด้วยเลเซอร์ ในผู้ป่วย 20 คน

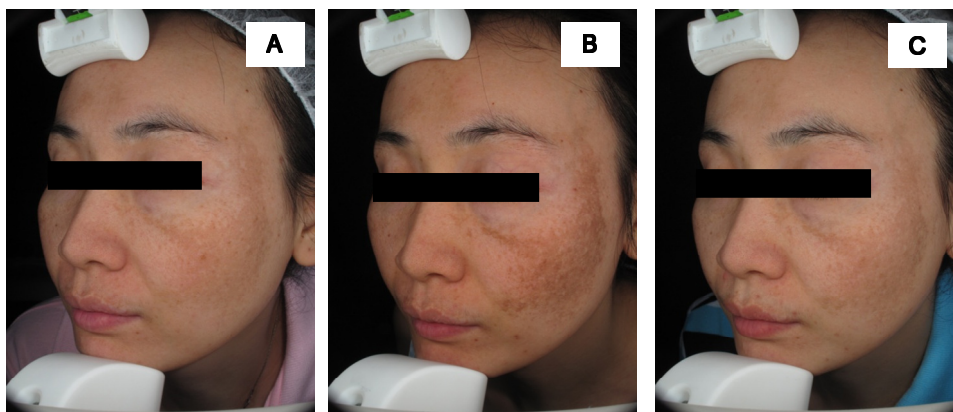
Laser	Urticaria		Petechia		Hypopigmentation		Hyperpigmentation	
	n	valid%	n	valid%	n	valid%	n	valid%
Laser1	1	5	0	0	0	0	1	5
Laser2	2	10	0	0	3	15	15	75
Laser3	1	5	0	0	4	29	18	90
Laser4	1	5	0	0	6	30	16	80



ภาพที่ 1 ผู้หญิงไทย อายุ 40 ปี ก่อนได้รับการรักษาด้วยเลเซอร์ (A) ที่ 1 เดือนหลังการรักษารั้งสุดท้าย (B) และที่ 3 เดือนหลังการรักษารั้งสุดท้าย (C)



ภาพที่ 2 ผู้หญิงไทย อายุ 39 ปี ก่อนได้รับการรักษาด้วยเลเซอร์ (A) ที่ 1 เดือนหลังการรักษารั้งสุดท้าย (B) และที่ 3 เดือนหลังการรักษารั้งสุดท้าย (C)



ภาพที่ 3 ผู้หญิงไทย อายุ 38 ปี เกิดรอยดำหลังเลเซอร์ (A) ก่อนได้รับการรักษาด้วยเลเซอร์ (B) ที่ 1 เดือนหลังการรักษารั้งสุดท้าย และ (C) ที่ 3 เดือนหลังการรักษารั้งสุดท้าย

ตารางที่ 5 แสดงผลการเปรียบเทียบการรักษาฝ้ากับวิจัยอื่นๆ

คณะผู้ทำการวิจัย	Jang WS, et al.	Suntichaiyakun N,et al.	งานวิจัยนี้
Laser (nm)		694 nm Fractional QSRL	
Additional treatment	Sunscreen	0.01%FA+4%HQ +0.05%Tretinoin	Sunscreen
Fluence (J/cm ²)	2-3	2.5	2.5-4
Treatment sessions	6 ครั้ง ทุก 2 สัปดาห์	3 ครั้ง ทุก 4 สัปดาห์	4 ครั้ง ทุก 4 สัปดาห์
จำนวนผู้เข้าร่วมวิจัย	15	40	20
Skin type	III-IV	III-IV	III-IV
Lightness of pigment	ก่อนรักษา 56.6±3.5	IR* = Laser 53.2%	IR* = Laser 11%
(L-value)	หลังรักษา 59.9±2.8	Control 50.16%	Control 10.8%
	p = .002	p = .685	p = .747
MASI score	ก่อนรักษา 15.1±3.3	-	Laser 16.5 → 15.2
	หลังรักษา 10.6±3.9		Control 15.2 → 14.9
	p < .001		p = .812

IR* = Improvement Rate

วิจารณ์

เปรียบเทียบกับการศึกษาก่อนหน้านี้ที่ทำในประเทศเกาหลีของ Jang WS.¹⁸ และในไทยของ Suntichaiyakun N.¹⁹ ในตารางที่ 5 ใช้เครื่อง 694 nm fractional Q-Switched ruby laser ในการรักษาฝ้าเช่นเดียวกัน พบว่าผลการวิจัยของ Jang WS.¹⁸ ให้ผลการรักษาที่ดี คือ ฝ้าจางลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งค่า lightness index และคะแนน mMASI ซึ่งผลการศึกษาของ Jang WS. แตกต่างจากผลการวิจัยนี้ ซึ่งอาจเกิดจากปัจจัยต่างๆ ดังนี้ 1. การใช้ค่าพลังงานที่ต่างกัน โดยของเกาหลีใช้พลังงานที่ต่ำ 2.5 J/cm² และทำการรักษาที่ถี่กว่า คือทุก 2 สัปดาห์ และรักษามากกว่า คือ 6 ครั้ง 2. เชื้อชาติ เป็นปัจจัยหลักในการกำหนดสีผิว (skin phototype) ผิวของคนเกาหลีขาว

กว่า สังเกตได้จากค่า L-value ที่สูงกว่า 3. ภูมิศาสตร์เนื่องจากประเทศเกาหลีอยู่ห่างเส้นศูนย์สูตรมากกว่าไทย จึงมีผลในเรื่องของแสงแดดที่น้อยกว่าประเทศไทย เปรียบเทียบกับการรักษาของ Suntichaiyakun N.¹⁹ ในไทย พบว่าผลการวิจัยคล้ายคลึงกัน คือ ฝ้าจางลงจากการวัด L-value แต่ไม่แตกต่างกันในด้านรักษากับด้านที่หายา โดยผลการรักษามีแนวโน้มที่ดีกว่างานวิจัยนี้ คือ อัตราการหายของฝ้าด้าน Laser 53.2% และด้าน Control 50.16% น่าจะมีผลมาจากการคำนวณที่ต่างกัน เนื่องจากผลการวิจัยของ Suntichaiyakun N. ไม่ได้คิดค่าเป็น Relative lightness index ที่ได้จากผลต่างของสีผิวปกติ และสีผิวฝ้า ซึ่งทำให้ค่าคลาดเคลื่อนได้มากกว่าและมี การใช้ยาทาฝ้า (bleaching agents) ร่วมด้วย เมื่อ

เปรียบเทียบกับทั้งสองการศึกษาที่กล่าวมา จะเห็นว่าการใช้ค่าพลังงานที่ต่ำกว่า จะเกิดรอยดำหลังเลเซอร์น้อยกว่า การรักษาให้ผลที่ดีกว่า เช่นเดียวกับการศึกษาของ Taylor CR¹⁰ พบว่าเมื่อเพิ่มพลังงานการยิง Q-Switched ruby laser ขึ้น ฝ้าเข้มขึ้น และเกิดรอยดำหลังเลเซอร์ (post-inflammatory hyperpigmentation) ซึ่งตรวจติดตามที่ 1 ปี ไม่ดีขึ้น การใช้พลังงานสูงขึ้น ทำให้เกิดการแตกกระจายของเม็ดสีที่มากขึ้น เนื้อเยื่อข้างเคียงถูกทำลายได้มากกว่า ทำให้เกิดการอักเสบได้มากกว่าการใช้พลังงานที่ต่ำ ทำให้รอยดำหลังการอักเสบมากกว่า รอยโรคแฉ่ง ส่วนรอยคางขาวที่ยังพบได้เมื่อตรวจติดตามผู้เข้าร่วมวิจัยที่ 1 ปี รอยคางขาว (hypopigmentation) พบได้บ่อยจากการรักษาด้วยเลเซอร์เพื่อการรักษาฝ้าผิวเข้ม Q-Switched laser^{8, 20, 21} โดยคนผิวคล้ำมีโอกาสเกิดมากกว่าคนผิวขาว จากการตั้งค่าพลังงานที่สูงเกินไป ยิ่งซ้ำๆ ตำแหน่งเดิม รอยคางขาวมักจะหายยาก ส่วนมากจะดีขึ้น แต่ไม่หายขาด ไม่พบจุดเลือดออกหลังเลเซอร์ซึ่งมักพบได้บ่อยในเลเซอร์กลุ่มรักษาเม็ดสี เช่น classical Q-Switched ruby laser หรือ Q-Switched Nd:YAG¹⁷ เนื่องจากระบบ fractional photothermolysis ผลการรักษาให้ผลดีที่สุดในที่ 1 เดือน หลังการรักษาครั้งสุดท้าย และรอยโรคแฉ่งเล็กน้อย แต่ไม่เท่าค่าเริ่มต้น ที่สิ้นสุดการวิจัย โดยน่าจะเกิดจากการดำเนินโรคของฝ้าจะเป็นๆหายๆ และกลับเป็นซ้ำได้บ่อย^{1,4,5} จากผลการวิจัยช่วยยืนยันให้เห็นว่า ขาดการรักษาและการใช้ครีมกันแดด⁶ ยังคงเป็นทางเลือกในการรักษาฝ้าเป็นอันดับแรก เนื่องจากการรักษาไม่แตกต่างกับการรักษาด้วยเลเซอร์ มีค่ารักษาที่ถูกกว่ามาก และไม่เสี่ยงต่อผลข้างเคียงหลังการเลเซอร์ เช่น รอยดำหรือรอยคางขาวหลังเลเซอร์ (post-inflammatory hyperpigmentation / hypopigmentation)

ซึ่งใช้เวลานานหลายเดือนกว่ารอยดำหรือรอยคางขาวจะดีขึ้น ดังนั้นการรักษาฝ้าด้วยเลเซอร์จึงเลือกใช้ในกรณีที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาทารักษาฝ้า

กิตติคุณประกาศ

ขอขอบพระคุณ รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ วิวัฒน์ ก่อกิจ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ อาจารย์ แพทย์หญิง รัชต์ธร ปัญจประทีป อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม และอาจารย์ นายแพทย์อัศววัฒน์ จิงชัย ที่กรุณาให้คำปรึกษาและแนะนำที่เป็นประโยชน์ต่อการวิจัยนี้

References

1. Hilde L, Barara B, Sofie DS. Hypomelanoses and Hypermelanoses. Fitzpatrick's dermatology on general medicine, seventh edition. New York: The McGraw-Hill 2007. p. 635.
2. Goh CL, Dlova CN. A retrospective study on the clinical presentation and treatment outcome of melasma in a tertiary dermatological referral center in Singapore. Singapore Med J 1999;40:455-8
3. Sheth VM, Pandya AG. Melasma: a comprehensive update: part I. J Am Acad Dermatol 2011; 65: 689-697; quiz 698.
4. Grimes PE. Melasma: etiologic and therapeutic considerations. Arch Dermatol 1995; 131:1453-7.
5. Taylor SC. Epidemiology of skin diseases in people of color. Cutis 2003; 71: 271-5.
6. Sheth VM, Pandya AG. Melasma: a comprehensive update: part II. J Am Acad Dermatol 2011; 65: 699-714; quiz 715.
7. Choi M, Choi JW, Lee SY, Choi SY, Park HJ, Park KC. Low-dose 1064-nm Q-switched Nd:YAG laser for the treatment of melasma. J Dermatolog Treat 2010; 21: 224-8.
8. Wattanakrai P, Mornchan R, Eimpunth S. Low-fluence Q-switched neodymium-doped yttrium aluminum garnet (1,064 nm) laser for the treatment of facial melasma in Asians. Dermatol Surg 2010; 36: 76-87.
9. Tse Y, Levine VJ, McClain SA, Ashinoff R. The removal of cutaneous pigmented lesions with the Q-switched ruby laser and the Q-switched neodymium: yttrium-aluminum-garnet laser. A comparative study. J Dermatol Surg Oncol 1994; 20: 795-800.
10. Taylor CR, Anderson RR. Ineffective treatment of refractory melasma and postinflammatory hyperpigmentation by Q-switched ruby laser. J Dermatol Surg Oncol 1994; 20: 592-7.
11. Kopera D, Hohenleutner U. Ruby laser treatment of melasma and postinflammatory hyperpigmentation. Dermatol Surg 1995; 21: 994.
12. Angsuwarangsee S, Polnikorn N. Combined ultrapulse CO2 laser and Q-switched alexandrite laser compared with Q-switched alexandrite laser alone for refractory melasma: split-face design. Dermatol Surg 2003; 29: 59-64.

13. Hong SP, Han SS, Choi SJ, et al. Split-face comparative study of 1550 nm fractional photothermolysis and trichloroacetic acid 15% chemical peeling for facial melasma in Asian skin. *J Cosmet Laser Ther* 2012; 14: 81-86.
14. Manaloto RM, Alster T. Erbium:YAG laser resurfacing for refractory melasma. *Dermatol Surg* 1999; 25: 121-123.
15. Nouri K, Bowes L, Chartier T, Romagosa R, Spencer J. Combination treatment of melasma with pulsed CO2 laser followed by Q-switched alexandrite laser: a pilot study. *Dermatol Surg* 1999;25: 494-497.
16. Manaloto RM, Alster T. Erbium:YAG laser resurfacing for refractory melasma. *Dermatol Surg* 1999; 25: 121-123.
17. Raulin C, Schonemark MP, Greve B, Werner S. Q-switched ruby laser treatment of tattoos and benign pigmented skin lesions: a critical review. *Ann Plast Surg* 1998;41:555-65.
18. Jang WS, Lee CK, Kim BJ, Kim MN. Efficacy of 694-nm Q-switched ruby fractional laser treatment of melasma in female Korean patients. *Dermatol Surg* 2011;37:1133-40.
19. Suntichaiyakul N, Rummaneethorn P. Comparison of fractional q-switched ruby laser combined with a fixed hydroquinone combination versus the cream alone in the treatment of malar or mandibular melasma in asians: a pilot study. *Thai J Dermatol* 2011;27:16-17.
20. Kim MJ, Kim JS, Cho SB. Punctate leucoderma after melasma treatment using 1064-nm Q-switched Nd:YAG laser with low pulse energy. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23: 960-2.
21. Cho SB, Kim JS, Kim MJ. Melasma treatment in Korean women using a 1064-nm Q-switched Nd:YAG laser with low pulse energy. *Clin Exp Dermatol* 2009; 34: e847-50.

New Biologic Drugs for Thai Psoriasis Patients.

Silada Kanokrungrsee MD,

Natta Rajatanavin MD.

ABSTRACT:

KANOKRUNGSEE S, RAJATANAVIN N. NEW BIOLOGIC DRUGS FOR THAI PSORIASIS PATIENTS. THAI J DERMATOL 2012; 28: 123-136.

DIVISION OF DERMATOLOGY, DEPARTMENT OF MEDICINE, RAMATHIBODI HOSPITAL, MAHIDOL UNIVERSITY, BANGKOK, THAILAND.

Psoriasis is a chronic inflammatory skin disease caused by T cell defect resulting in abnormal local and systemic cytokine production. This knowledge has led to the development of new treatment strategies targeting inflammatory cytokines or biologic drugs. They are given this name because they are derived from human or animal proteins instead of chemicals. Recently, they have been introduced for the treatment of moderate to severe plaque-type psoriasis. It can be categorized according to the mechanism of action into 1. Anti tumor necrosis factor alpha agents; Etanercept (Enbrel[®]), Adalimumab (Humira[®]), Infliximab (Remicaide[®]), 2. Anti T-cells agent ; Alefacept (Amevive[®]), and 3. Anti cytokine agent; Ustekinumab (Stelara[®]). In this review article, we selected only the drugs that available in Thailand. However, Biologic drugs are new class of treatment which are very costly, so long term safety and cost effectiveness should be closely monitor.

Key word : biologics, biologic agents, psoriasis

บทคัดย่อ :

ซิลดา กนกกรงษ์ ญัตถา รัชตะนาวิน ยาไบโอโลจิกสำหรับผู้ป่วยสะเก็ดเงินในประเทศไทย วารสารโรคผิวหนัง 2555; 28: 123-136.

หน่วยโรคผิวหนัง ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

โรคสะเก็ดเงิน (psoriasis) เป็นโรคผิวหนังเรื้อรังที่เกิดจากระบบภูมิคุ้มกันชนิด T-cell มีความบกพร่อง ซึ่งนำไปสู่ความผิดปกติของ cytokines และ chemokines ต่างๆ ปัจจุบันได้มีการพัฒนาการรักษาโรคสะเก็ดเงินซึ่งออกฤทธิ์จำเพาะต่อเซลล์ของระบบภูมิคุ้มกันและ cytokines ที่เกี่ยวข้อง ที่เรียกว่า biologic drugs ซึ่งหมายถึง สารหรือยาที่ได้จากสิ่งมีชีวิต ปัจจุบันได้มีการนำยาเหล่านี้มาใช้รักษาผู้ป่วยสะเก็ดเงินขั้นปานกลางถึงรุนแรง ชนิด plaque type โดยแบ่งยาตามการออกฤทธิ์เป็น 3 กลุ่ม ได้แก่ 1. Anti-TNF-alpha agents ได้แก่ Etanercept (Enbrel®), Adalimumab(Humira®), Infliximab (Remicaide®), 2. Anti T-cell agents ได้แก่ Alefacept (Amevive®), 3. Anti cytokine agents ได้แก่ Ustekinumab (Stelara®) แต่เนื่องจากในประเทศไทยมียาที่สามารถใช้ได้เพียง 3 ชนิด บทความนี้จะรวบรวมหลักฐานงานวิจัยที่มีการตีพิมพ์เฉพาะยาเพียง 3 ชนิดนี้

Etanercept หรือ Enbrel® เป็น a fusion protein ของ human Fc molecule ของ IgG1 และ p75 TNF receptors 2 molecules ขนาดยาที่ใช้ในโรคสะเก็ดเงิน คือ 25 mg สัปดาห์ละ 2 ครั้ง โดยฉีดใต้ผิวหนัง (subcutaneous) แต่ใน 12 สัปดาห์แรกของการรักษา อาจเพิ่มขนาดยาได้เป็น 50 mg สัปดาห์ละ 2 ครั้ง ประสิทธิภาพของยาในผู้ป่วยสะเก็ดเงินขั้นปานกลางถึงรุนแรง ชนิด plaque type หลังได้รับยาพบว่าที่สัปดาห์ที่ 12 ผู้ป่วยจะบรรลุนิพจน์ PASI75 30-35% เมื่อใช้ยา 25 mg สัปดาห์ละ 2 ครั้ง แต่จะบรรลุนิพจน์ PASI75 ประมาณ 50% เมื่อใช้ยา 50 mg สัปดาห์ละ 2 ครั้ง ผลข้างเคียงจากยา etanercept ที่พบได้แก่ เกิดการติดเชื้อ และเกิดปฏิกิริยาบริเวณที่ฉีดยา เนื่องจาก etanercept เป็นยาที่ออกมาเป็นตัวแรก ปัจจุบันจึงมีข้อมูลเกี่ยวกับผลข้างเคียงและความปลอดภัยในระยะยาวมากที่สุดเมื่อเทียบกับยา biologics ตัวอื่น

Infliximab หรือ Remicaide® เป็น chimeric(mouse/human) monoclonal antibody ที่ประกอบด้วยส่วน variable region ที่มาจากหนู และส่วน human Fc molecule ของ IgG1 ขนาดยาที่ใช้ในโรคสะเก็ดเงิน คือ 5 mg/kg โดยให้ทางกระแสเลือดช้าๆ (intravenous infusion) เป็นเวลาอย่างน้อย 2 ชั่วโมง โดยให้ยาที่สัปดาห์ที่ 0, 2, 6 และหลังจากนั้นอีกทุกๆ 8 สัปดาห์ โดยพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา infliximab 5 mg/kg จะบรรลุนิพจน์ PASI75 ได้ 76-88% หลังการรักษา 10 สัปดาห์ นอกจากนี้ยายังมีประสิทธิภาพในการรักษา psoriatic arthritis ได้ ผลข้างเคียงที่พบบ่อยคล้ายคลึงกับที่พบในผู้ป่วยที่ได้ยา anti-TNF alpha อื่นๆ ได้แก่ upper respiratory tract infection, ปวดศีรษะและยังมีการรายงานการเกิด hepatitis B virus reactivation และเพิ่มอุบัติการณ์ของโรคฉี่หนูในผู้ป่วยที่ได้รับยา

Ustekinumab หรือ Stelara® เป็น human monoclonal antibody ออกฤทธิ์ที่โปรตีนที่ชื่อว่า P40 ซึ่งเป็นโปรตีนที่พบใน IL-12 และ IL-23 ที่มีส่วนสำคัญในพยาธิกำเนิดของโรค ซึ่งเป็นยาตัวใหม่ที่สุดที่มีการนำมาใช้ในการรักษาผู้ป่วยสะเก็ดเงินขั้นปานกลางถึงรุนแรง ชนิด plaque type โดยได้รับการขึ้นทะเบียนโดย FDA ที่ประเทศสหรัฐอเมริกา เมื่อ พ.ศ. 2552 และได้รับการขึ้นทะเบียนกับองค์การอาหารและยาในประเทศไทย เมื่อ พ.ศ. 2554 ขนาดยาที่ใช้คือ 45 mg (ถ้าผู้ป่วยน้ำหนัก < 100 kg) หรือ 90 mg (น้ำหนัก > 100 kg) ฉีดเข้าชั้นไขมันใต้ผิวหนัง ที่สัปดาห์ 0, 4 และหลังจากนั้นอีกทุกๆ 12 สัปดาห์ จากการศึกษาพบว่า ณ สัปดาห์ที่ 12 ผู้ป่วยบรรลุนิพจน์ PASI75 เท่ากับ 66-67% และ 67-75% ในกลุ่มที่ได้รับยา ustekinumab ขนาด 45 mg และ 90mg ตามลำดับ ผลข้างเคียงจากยา ustekinumab มักไม่มีอาการรุนแรง และไม่จำเป็นต้องปรับเปลี่ยนการรักษาเพิ่มอุบัติการณ์ของโรคฉี่หนูโรค แต่ปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลด้านความปลอดภัยในระยะยาวของยา ustekinumab

สรุป : Biologics เป็นยาที่มีประสิทธิภาพดีต่อผู้ป่วยสะเก็ดเงินชั้นปานกลางถึงรุนแรง ชนิด plaque type แต่การเลือกใช้ยาแต่ละชนิดควรเลือกให้เหมาะสมแก่ผู้ป่วยแต่ละราย เนื่องจากยาเหล่านี้เป็นยาที่ใหม่ ต้องคำนึงถึงความปลอดภัยในระยะยาว ที่ยังต้องการข้อมูลจากการศึกษาเพิ่มเติมในอนาคต นอกจากนี้ยาราคาสูงมาก จึงควรพิจารณาด้านความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ร่วมด้วย

คำสำคัญ : ยาชีวเภสัชสาร, โรคสะเก็ดเงิน, ยาไบโอโลจิกส์

โรคสะเก็ดเงิน (psoriasis) เป็นโรคผิวหนังเรื้อรังที่เกิดจากระบบภูมิคุ้มกันชนิด T-cell มีความบกพร่อง ทำให้เซลล์ผิวหนังกำพร้าแบ่งตัวเร็ว เกิดผิวหนังตัวขึ้นและเป็นขุย ส่งผลให้เกิดภาพลักษณ์ที่ไม่น่าดู และส่งผลกระทบต่อทางด้านจิตใจของผู้ป่วย ปัจจุบันเชื่อว่าปัจจัยทางพันธุกรรมมีส่วนทำให้เกิดโรคร่วมกับมีปัจจัยทางสิ่งแวดล้อมที่มากระตุ้น เช่น การติดเชื้อไวรัส การใช้ยาบางประเภท หรือการบาดเจ็บที่ผิวหนัง

พยาธิกำเนิดของโรคสะเก็ดเงิน เกิดจากความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกันที่เกี่ยวข้องกับ T-helper1 (Th1) cell และมี cytokines และ chemokines ที่ผิดปกติ เช่น tumor necrosis factor (TNF)-alpha, IFN-gamma, interleukin-6,12,17,21,22,23 เป็นต้น จึงนำไปสู่การพัฒนาการรักษาที่ออกฤทธิ์จำเพาะต่อเซลล์ของระบบภูมิคุ้มกันและ cytokines ที่เกี่ยวข้อง ได้แก่ anti-TNF alpha agents ,anti cytokine agents และ anti T-cell agents

คำว่า Biological products หรือเรียกสั้นๆว่า biologics (ชีวเภสัชสาร) ถูกบัญญัติขึ้นโดยองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา (US food and drug administration; FDA) ให้หมายถึง สารหรือยาที่ได้จากสิ่งมีชีวิต เช่น ไวรัส, toxin, Blood Products, Gene Therapy, Human Tissues and Cellular Products ปัจจุบันมีการนำยาในกลุ่มนี้มาใช้รักษาผู้ป่วยสะเก็ดเงิน และมี

รายงานการรักษาด้วยยาดังกล่าวได้ผลดี โดยแบ่งกลุ่มยาตามการออกฤทธิ์ดังต่อไปนี้ ตารางที่ 1

1. Anti-TNF-alpha agents ได้แก่ Etanercept (Enbrel[®]), Adalimumab(Humira[®]), Infliximab (Remicaide[®])
2. Anti T-cell agents ได้แก่ Alefacept (Amevive[®])
3. Anti cytokine agents ได้แก่ Ustekinumab (Stelara[®])

ในปัจจุบัน ยาที่ได้รับการขึ้นทะเบียนจากคณะกรรมการอาหารและยาของประเทศไทยสำหรับผู้ป่วยสะเก็ดเงิน ได้แก่ Etanercept, Infliximab และ ustekinumab ในปี พ.ศ. 2554 บทความนี้จะขอกล่าวถึง biologics ที่มีใช้ในประเทศไทยเท่านั้น

Etanercept (Enbrel[®])

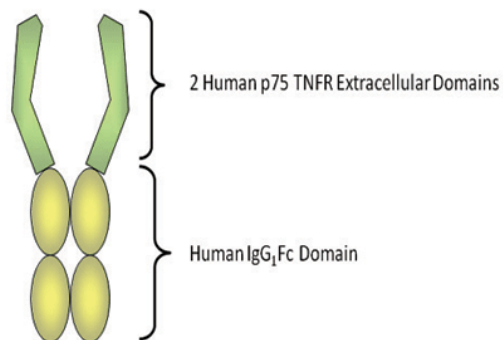
Etanercept หรือ Enbrel[®] (Amegen Corp.,Thousand Oaks,CA, จำหน่ายโดยบริษัท ไฟเซอร์ ประเทศไทย จำกัด, รูปที่ 1) เป็น a fusion protein ของ human Fc molecule ของ IgG1 และ p75 TNF receptors 2 molecules ซึ่งยาจะทำงานโดยการแย่งจับกับ TNF-alpha ที่อยู่ในกระแสเลือด และ lymphotoxin alpha (TNF-beta) ซึ่งเป็น cytokines ที่สำคัญในพยาธิกำเนิดของโรคสะเก็ดเงิน

ตารางที่ 1 ยา biologics ที่ใช้รักษาผู้ป่วยสะเก็ดเงิน โดยแบ่งตามการออกฤทธิ์

	Generic name	Trade name	Description	Year of FDA approval for plaque type psoriasis	
				US	Thai
Anti-TNF-alpha agents					
	Etanercept	Enbrel®	Dimeric fusion protein	2004	2006
	Adalimumab	Humira®	Human monoclonal antibody	2008	
	Infliximab	Remicaide®	Chimeric monoclonal antibody	2006	2008
Anti T-cell agents					
	Alefacept	Amevive®	Dimeric fusion protein	2003	
Anti cytokine agents					
	Ustekinumab	Stelara®	Human monoclonal antibody	2009	2011

Enbrel® (Etanercept)

A recombinant fusion protein with two human p75 TNFR extracellular domains linked to an IgG₁Fc domain



รูปที่ 1 แสดงโครงสร้างของยา etanercept

ขนาดยาที่ใช้ในโรคสะเก็ดเงิน คือ 25 mg สัปดาห์ละ 2 ครั้ง โดยฉีดใต้ผิวหนัง (subcutaneous) แต่ใน 12 สัปดาห์แรกของการรักษา อาจเพิ่มขนาดยาได้เป็น 50 mg สัปดาห์ละ 2 ครั้ง ครั้งชีวิตของยาเท่ากับประมาณ 70 ชั่วโมง

จากงานวิจัยขนาดใหญ่ที่เป็น randomized, double-blind placebo controlled trial เพื่อดูประสิทธิภาพของยา

etanercept ในการรักษาผู้ป่วย plaque type psoriasis (ตารางที่ 2) โดย Gottlieb AB และ คณะพบว่าในผู้ป่วยสะเก็ดเงิน 112 คน ที่ได้รับยา etanercept (25 mg สัปดาห์ละ 2 ครั้ง) สามารถให้ clinical response ดีขึ้น ตั้งแต่ 75 เปอร์เซ็นต์ ขึ้นไป (หรือเรียกว่าบรรลุนิยาม PASI75) 30% และ 56% เมื่อรักษาไปแล้ว 12 และ 24 สัปดาห์ ตามลำดับ เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้ยาหลอก ซึ่งบรรลุนิยาม PASI75 น้อยกว่า 5%

Craig L Leonardi และ คณะ² ได้ทำการศึกษาผล etanercept ในผู้ป่วย plaque psoriasis 672 ราย ระยะเวลา 24 สัปดาห์ โดยฉีดใต้ผิวหนัง (subcutaneous) เทียบกับยาหลอก ภายหลัง 12 สัปดาห์แรกพบว่า etanercept ทั้ง 3 ขนาด คือ ขนาดต่ำ (25 mg สัปดาห์ละ 1 ครั้ง) , กลาง (25 mg สัปดาห์ละ 2 ครั้ง) และ สูง (50 mg สัปดาห์ละ 2 ครั้ง) ทำให้มีจำนวนผู้ป่วยบรรลุ PASI 75 ได้ 14% , 34% และ 49% ตามลำดับ เมื่อเทียบกับยาหลอก (4%, $P<0.001$) ภายหลังสัปดาห์ที่ 12 ผู้ป่วยกลุ่มยาหลอกจะได้รับยา etanercept ซึ่งการตอบสนองต่อยาไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยา etanercept ตั้งแต่เริ่มต้นการศึกษา ซึ่งผลการศึกษาใกล้เคียงกับการศึกษาของ Papp KA และคณะ³ ในผู้ป่วย 583 ราย ที่พบว่าที่ 12 สัปดาห์ ผู้ป่วยที่ได้รับยา

etanercept จะบรรลุ PASI75 เท่ากับ 34% (ในกลุ่มที่ได้ยา 25 mg สัปดาห์ละ 2 ครั้ง) และ 49% (50 mg สัปดาห์ละ 2 ครั้ง) เมื่อเทียบกับ 3% ในกลุ่มที่ได้ยาหลอก และหลังจากสัปดาห์ที่ 12 ผู้ป่วยทุกคนจะได้รับยา etanercept ขนาด 25 mg สัปดาห์ละ 2 ครั้ง รวมทั้งผู้ป่วยที่ได้ยาหลอกมาก่อน เมื่อสิ้นสุดการศึกษาที่สัปดาห์ที่ 24 พบว่า จำนวนผู้ป่วยที่บรรลุ PASI75 เท่ากับ 45% ในกลุ่มที่ได้ยา 25 mg สัปดาห์ละ 2 ครั้งตลอดการศึกษา, 54% ในกลุ่มที่มีการลดขนาดยาจาก 50 mg เป็น 25 mg สัปดาห์ละ 2 ครั้ง ซึ่งไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของกลุ่มที่ได้ etanercept ทั้ง 2 กลุ่ม ($p=0.09$) และ 28% ในกลุ่มที่เคยได้รับยาหลอกในช่วง 12 สัปดาห์แรก ($p>0.05$)

ตารางที่ 2 แสดงผลการศึกษาประสิทธิภาพของยา etanercept, infliximab และ ustekinumab ในแต่ละการศึกษา

การศึกษา	ยาและขนาดยา	จำนวนผู้ป่วย	PASI 75(%)	สัปดาห์ที่ประเมินผล
Gottlieb et al. (2003) ¹	Etanercept 25 mg twice weekly	57	30	12
Leonardi et al. (2003) ²	Etanercept 25 mg weekly	160	14	12
	Etanercept 25 mg twice weekly	162	34	
	Etanercept 50 mg twice weekly	164	49	
Papp et al.(2005; CONSORT) ³	Etanercept 25 mg twice weekly	196	34	12
	Etanercept 50 mg twice weekly	194	49	
Tyring et al. (2006) ¹³	Etanercept 50 mg twice weekly	311	47	12
Gottlieb et al. (2004;SPIRIT) ¹⁴	Infliximab 3 mg/kg	99	72	10
	Infliximab 5 mg/kg	99	88	
Reich et al. (2005; EXPRESS I) ¹⁵	Infliximab 5 mg/kg	301	80	10
Chaudhari et al. (2001) ¹⁶	Infliximab 5 mg/kg	11	82	10
	Infliximab 10 mg/kg	11	73	
Menter et al. (2007;EXPRESS II) ¹⁷	Infliximab 3 mg/kg	313	70	10
	Infliximab 5 mg/kg	314	76	
Leonardi et al. (2008;PHOENIX1) ¹⁸	Ustekinumab 45 mg	255	67.1	12
	Ustekinumab 90 mg	256	66.4	
Papp et al. (2008;PHOENIX2) ¹⁹	Ustekinumab 45 mg	409	66.7	12
	Ustekinumab 90 mg	411	75.7	

เมื่อเปรียบเทียบการให้ยาแบบต่อเนื่อง กับ การให้ยาแบบชั่วคราว (ให้ยา 3 เดือนแล้วหยุด)⁴ พบว่าการให้ยาแบบต่อเนื่องจะทำให้ผู้ป่วยสามารถรักษาผลการรักษาที่ดีได้ยาวนาน แต่ในกลุ่มที่ได้รับยาแบบชั่วคราวจะมีการ relapse ของโรค (physical global assessment, PGA score > 2 หรือ PGA score ไม่ดีขึ้นจาก baseline) โดย mean (median) time to relapse เท่ากับ 39.6 (33) วันหลังหยุดการรักษา และเมื่อให้การรักษาด้วยยา etanercept ในผู้ป่วยที่ relapse พบว่าผู้ป่วยยังสามารถตอบสนองต่อยา etanercept โดย mean (median) time to regain responder status (PGA score ≤ 2 หรือ PGA score ดีขึ้นจาก baseline) เท่ากับ 35 (29) วัน

นอกจากโรคสะเก็ดเงินแล้ว ยา etanercept ให้ผลการรักษาที่ดีในผู้ป่วยโรค psoriatic arthritis ซึ่งสามารถลดอาการเจ็บปวดที่ข้อ⁵ และยังสามารถหยุดยั้งการทำลายของข้อจากภาพถ่าย X-ray ภายหลังการรักษา และฤทธิ์ของยาจะยังคงอยู่ยาวนานถึง 2 ปี⁶ นอกจากนี้ยังสามารถรักษาผู้ป่วยโรค rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis และ juvenile idiopathic arthritis ได้ผลดีเช่นกัน

ปัจจุบันมีข้อมูลการรักษาด้วยยา etanercept ในผู้ป่วยเด็กที่เป็นสะเก็ดเงิน โดยให้ยา 0.8 mg/kg สัปดาห์ละ 1 ครั้ง (ไม่เกิน 50 mg) ฉีดใต้ผิวหนัง (subcutaneous) ทำในผู้ป่วยเด็ก 211 ราย เป็นระยะเวลา 48 สัปดาห์ ผลการศึกษาพบว่าภายหลัง 12 สัปดาห์ ผู้ป่วยที่ได้รับยา etanercept จะบรรลุ PASI75 ได้ 57%⁷ และเมื่อให้ยาต่อเนื่อง อีก 96 สัปดาห์ ผู้ป่วยยังคงตอบสนองต่อการรักษา และไม่เกิดผลข้างเคียงที่รุนแรง⁸ แต่อย่างไรก็ตาม ยา etanercept ก็ยังไม่ได้รับการขึ้นทะเบียนยาเพื่อรักษาผู้ป่วยสะเก็ดเงินในเด็ก

ยา etanercept ให้ผลดีต่อผู้ป่วยแม้จะใช้เป็นยาตัวเดียวในการรักษา หรือใช้ร่วมกับยาอื่นๆ ได้แก่ methotrexate⁹, acitretin¹⁰ และ narrowband UVB^{11, 12} โดยการรักษาด้วยยาหลายชนิดร่วมกันสามารถช่วยลดขนาดยาที่ต้องใช้ (etanercept, methotrexate, acitretin) แต่ยังคงได้ประสิทธิภาพที่ดีเท่ากับการให้ยาในขนาดที่สูง^{9, 10}

ผลข้างเคียงจากยา etanercept ที่พบได้แก่ เกิดการติดเชื้อ และเกิดปฏิกิริยาบริเวณที่ฉีดยา โดย Tying และคณะ²⁰ ได้ศึกษาการให้ยา etanercept 50 mg 2 ครั้งต่อสัปดาห์ เป็นระยะเวลา 96 สัปดาห์ ผลพบว่า อัตราการเกิดผลข้างเคียง (Exposure-adjusted event rates; EARs) ในกลุ่มที่ได้ยา etanercept ไม่แตกต่างจากยาหลอก ยกเว้น การเกิดปฏิกิริยาบริเวณที่ฉีดยาที่พบได้ 12.21 events ต่อ 100 patient-years เมื่อเทียบกับยาหลอก 6.1 events ต่อ 100 patient-years โดย EARs ของผลข้างเคียงที่ไม่ใช่โรคติดเชื้อในกลุ่มที่ได้ยา เท่ากับ 158 events ต่อ 100 patient-years และในกลุ่มยาหลอก เท่ากับ 418.8 events ต่อ 100 patient-years ซึ่งส่วนใหญ่ผลข้างเคียงที่ไม่ใช่โรคติดเชื้อคือ ปวดศีรษะ มีเลือดออกบริเวณที่ฉีดยา ปวดข้อ และปวดหลัง ส่วนผลข้างเคียงรุนแรงที่ไม่ใช่โรคติดเชื้อ พบ EARs เท่ากับ 7.7 และ 6.1 events ต่อ 100 patient-years ในกลุ่มที่ได้ยา etanercept และยาหลอก ตามลำดับ โดยผลข้างเคียงรุนแรงที่ไม่ใช่โรคติดเชื้อที่พบบ่อยได้แก่ myocardial infarction, basal cell carcinoma และ depression สำหรับผลข้างเคียงที่เกี่ยวข้องกับการติดเชื้อ (EARs : 130.5 vs 103.9 events ต่อ 100 patient-years) และการติดเชื้อรุนแรง (EARs : 1.5 vs 1.2 events ต่อ 100 patient-years) ซึ่งไม่แตกต่างกันในกลุ่มที่ได้ยา etanercept และยาหลอก โดยการศึกษาที่พบบ่อยที่สุดคือ upper respiratory tract infection การติดเชื้อรุนแรง

ได้แก่ cellulitis, meningitis, diverticulitis และ gastroenteritis

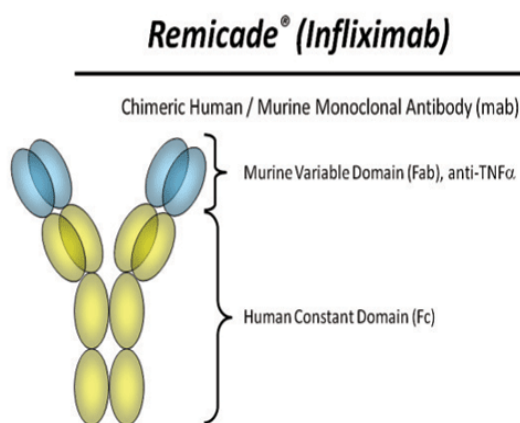
มีผู้ป่วยเสียชีวิต 2 ราย จาก cardiac arrest 1 ราย และ myocardial infarction 1 ราย พบการเกิดมะเร็งที่ไม่ใช่ non melanoma skin cancer หรือ in situ carcinoma 9 ราย เป็น breast cancer 2 ราย, tonsil cancer, B-cell chronic lymphocytic leukemia/small cell lymphocytic lymphoma, colon cancer, adenocarcinoma (colon polyp), Hodgkin's lymphoma, pancreatic carcinoma, metastatic lung adenocarcinoma อย่างละ 1 ราย แต่อัตราการเกิดของมะเร็งทั้งหมดไม่แตกต่างจากประชากรทั่วไป และพบ 14 non melanoma skin cancer ในผู้ป่วย 10 ราย โดย 6 ราย เป็น Basal cell carcinoma (BCC), 3 รายเป็น Squamous cell carcinoma (SCC) และ 1 รายเป็น BCC และ SCC เมื่อเทียบกับอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งเหล่านี้ในประชากรทั่วไปพบว่า อุตุนิยมวิทยาการเกิด SCC ในผู้ป่วยที่ได้ยา etanercept สูงกว่าประชากรทั่วไปอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่การศึกษาที่ใช้ยา etanercept 5 ปีในผู้ป่วย

rheumatoid arthritis ไม่พบว่าอุบัติการณ์การเกิด SCC แตกต่างจากประชากรทั่วไป²¹

เนื่องจาก etanercept เป็นยาที่ออกมาเป็นครั้งแรก ปัจจุบันจึงมีข้อมูลเกี่ยวกับผลข้างเคียงและความปลอดภัยในระยะยาวมากที่สุดเมื่อเทียบกับยา biologics ตัวอื่นๆ โดยผู้ป่วยสะเก็ดเงินสามารถใช้ยาได้ต่อเนื่องถึง 3 ปี²² โดยมีผลข้างเคียงเล็กน้อย และมีความปลอดภัยสูง

Infliximab (Remicaide®)

Infliximab หรือ Remicaide® (Centocor, Inc., Horsham, PA, จำหน่ายโดย บริษัทเซอรัง-พลาว จำกัด / MSD Thailand Ltd, รูปที่ 2) เป็น chimeric (mouse/human) monoclonal antibody ที่ประกอบด้วยส่วน variable region ที่มาจากหนู และส่วน human Fc molecule ของ IgG1 ซึ่งยาจะทำงานโดยการแย่งจับกับ TNF-alpha ที่อยู่บนผิวของ cell และที่อยู่ในกระแสเลือด แต่ไม่จับกับ lymphotoxin alpha (TNF-beta) ซึ่งต่างจาก etanercept



รูปที่ 2 แสดงโครงสร้างของยา infliximab

ขนาดยาที่ใช้ในโรคสะเก็ดเงิน คือ 5 mg/kg โดยให้ทางกระแสเลือดซ้ำๆ (intravenous infusion) เป็นเวลาอย่างน้อย 2 ชั่วโมง โดยให้ยาที่สัปดาห์ที่ 0, 2, 6 และหลังจากนั้นอีกทุกๆ 8 สัปดาห์ ครึ่งชีวิตของยาเท่ากับประมาณ 8.5-9 วัน

ประสิทธิภาพของยา infliximab ในการรักษาผู้ป่วยสะเก็ดเงิน (plaque type) พบว่าได้ผลดี (ตารางที่ 2) โดย Gottlieb AB และคณะ¹⁴ ได้ทำการศึกษาผู้ป่วย 249 ราย เปรียบเทียบประสิทธิภาพของยา infliximab ขนาด 3 และ 5mg/kg ที่สัปดาห์ที่ 0, 2 และ 6 ณ สัปดาห์ที่ 10 พบว่ามีจำนวนผู้ป่วยที่บรรลุนิยาม PASI75 เท่ากับ 72%, 88% และ 6% ในกลุ่มที่ได้รับยา 3mg/kg, 5mg/kg และยาหลอกตามลำดับ ($p < 0.05$) และทั้ง 2 กลุ่มที่ได้ยา infliximab จะเริ่มเห็นผลการรักษาที่ดีได้รวดเร็วใน 2 สัปดาห์แรก แต่หลังจาก 6 สัปดาห์เมื่อไม่มีการรักษาต่อเนื่อง ผู้ป่วยจะมีอาการแย่ลงซ้ำตามลำดับ

Reich K และคณะ (EXPRESS I)¹⁵ ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วย 378 ราย เปรียบเทียบประสิทธิภาพของยา infliximab ขนาด 5mg/kg ที่สัปดาห์ที่ 0, 2, 6 และหลังจากนั้นอีกทุกๆ 8 สัปดาห์ เทียบกับยาหลอกโดยพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา infliximab จะบรรลุนิยาม PASI75 ได้ 80% เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้ยาหลอก 3% หลังการรักษา 10 สัปดาห์ และหลังจากรักษาต่อเนื่องพบว่าที่สัปดาห์ที่ 24 และ 50 ผู้ป่วยที่ได้รับยาจะสามารถคงสภาพการตอบสนองต่อยาได้ดี นอกจากนี้ Menter A และคณะ¹⁷ ยังพบว่า การให้ยาแบบต่อเนื่องหลังจาก 6 สัปดาห์แรก ทำให้ผู้ป่วยรักษา PASI75 ได้ดีกว่ากลุ่มที่ได้รับยาแบบไม่ต่อเนื่อง (คือได้ยาเมื่อผู้ป่วยมีอาการแย่ลงหรือเสีย PASI75)

สำหรับยา infliximab ในการรักษาผู้ป่วย psoriatic arthritis จากการศึกษาค้นคว้าของ Antoni C และคณะ²³ รายงานผลการรักษาในผู้ป่วย 200 ราย โดยสุ่มผู้ป่วยเพื่อได้รับยา infliximab 5mg/kg ที่สัปดาห์ที่ 0, 2, 6, 14 และ 22 หรือยาหลอก หลังการรักษา 14 สัปดาห์พบว่าผู้ป่วยมีเปอร์เซ็นต์ที่ดีขึ้นของ American College of Rheumatology [ACR] core set measures มากกว่า 20% หรือ ACR20 เท่ากับ 58% และ 11% ในกลุ่มที่ได้รับยา infliximab และยาหลอกตามลำดับ ($p < 0.05$) และในการศึกษาต่อเนื่องเป็นเวลา 2 ปี พบว่าที่สัปดาห์ที่ 96 ผู้ป่วย 62% ยังคงสามารถรักษา ACR20 ได้²⁴

นอกจาก psoriasis และ psoriatic arthritis แล้ว ยา infliximab ยังสามารถรักษาผู้ป่วยในโรคอื่น ๆ ได้ผลดีเช่นกัน โดยยา infliximab ได้ขึ้นทะเบียนยาสำหรับโรคอื่นๆ ดังนี้ rheumatoid arthritis, crohn's disease, ankylosing spondylitis และ ulcerative colitis ปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลเพียงพอ เกี่ยวกับประสิทธิภาพและความปลอดภัยในผู้ป่วยเด็กที่เป็นสะเก็ดเงิน เนื่องจากไม่มีการศึกษาการใช้ยา infliximab ที่เป็น randomized control trial ขนาดใหญ่ มีเพียง case report เท่านั้น

ผลข้างเคียงที่พบบ่อยคล้ายคลึงกับที่พบในผู้ป่วยที่ได้รับยา anti-TNF alpha อื่นๆ ได้แก่ upper respiratory tract infection, ปวดศีรษะ, มีการเพิ่มขึ้นของ hepatic enzymes และการติดเชื้อ ผลข้างเคียงที่รุนแรงได้แก่ มะเร็ง, การติดเชื้อรุนแรง, แพ้ยา และ lupus like syndrome และยังมีรายงานการเกิด hepatitis B virus reactivation, acute liver failure, pancytopenia, optic neuritis, seizures, new onset or exacerbation ของ CNS demyelinating disorders²⁵

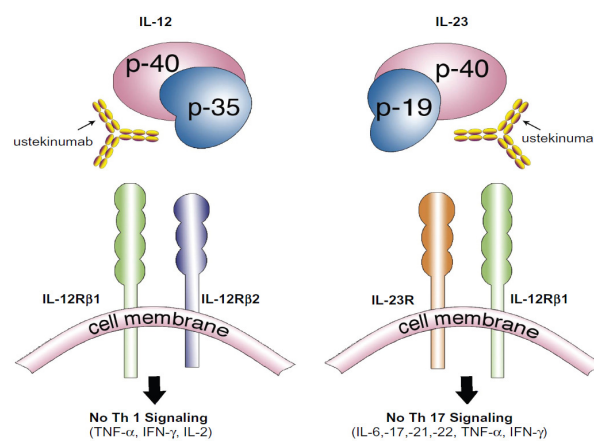
นอกจากนี้ยังมีรายงานว่าอุบัติการณ์ของโรคผิวหนังสูงขึ้นในผู้ป่วย rheumatoid arthritis, spondylarthritides,

inflammatory colitis, psoriasis, Behçet's disease ที่ได้รับ infliximab (n = 36), adalimumab (n = 28), and etanercept (n = 5) โดย standardized incidence ratio (SIR) ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้ยา infliximab และ adalimumab สูงกว่าในผู้ป่วยที่ได้รับ etanercept (SIR 18.6 [95% CI 13.4-25.8], SIR 29.3 [95% CI 20.3-42.4] และ SIR 1.8 [95% CI 0.7-4.3] ตามลำดับ)²⁶

Ustekinumab (Stelara®)

Ustekinumab หรือ Stelara® เป็น human monoclonal antibody ออกฤทธิ์ที่โปรตีนที่ชื่อว่า P40 (รูปที่ 3) ซึ่งเป็นโปรตีนที่พบใน IL-12 และ IL-23 โดยที่ IL-12 และ IL-

23 นั้นมีความสำคัญในการกระตุ้น inflammatory cytokine ที่มีส่วนสำคัญต่อขบวนการเกิดโรคสะเก็ดเงิน ปัจจุบันยา ustekinumab มีรายงานว่ามีประสิทธิภาพต่อผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินระดับปานกลางถึงรุนแรง และได้รับการขึ้นทะเบียนโดย FDA ที่ประเทศสหรัฐอเมริกา เมื่อเดือนตุลาคม พ.ศ. 2552 และที่ยุโรปเมื่อเดือนมกราคม พ.ศ. 2552 สำหรับผู้ป่วยสะเก็ดเงินระดับปานกลางถึงรุนแรงชนิด plaque type และได้รับการขึ้นทะเบียนกับองค์การอาหารและยาในประเทศไทย เมื่อ กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2554



รูปที่ 3 แสดงตำแหน่งที่ออกฤทธิ์ของยา ustekinumab²⁷

ขนาดยาที่ใช้คือ 45 mg (ถ้าผู้ป่วยน้ำหนัก < 100 kg) หรือ 90 mg (น้ำหนัก >100 kg) ฉีดเข้าชั้นไขมันใต้ผิวหนัง ที่สัปดาห์ 0, 4 และหลังจากนั้นอีกทุกๆ 12 สัปดาห์

ประสิทธิภาพของยา ustekinumab ใน PHOENIX 1¹⁸ (ตารางที่2) ซึ่งทำการศึกษาทั้งหมด 72 สัปดาห์ รวมผู้ป่วยทั้งหมด 766 คน พบว่าผลการวิจัยในระยะแรกที่สัปดาห์ที่ 12 ผู้ป่วยบรรลุ PASI75 เท่ากับ 67.1%, 66.4%

และ 3.1% ในกลุ่มที่ได้รับยา ustekinumab ขนาด 45 mg, 90mg และยาหลอก (p<0.05)(ดังรูปที่ 4) โดยเริ่มเห็นผลการรักษาเร็วที่สัปดาห์ที่ 2 (กลุ่มที่ได้ยาบรรลุปASI50 มากกว่ากลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ) และสัปดาห์ที่ 4 (กลุ่มที่ได้ยาบรรลุปASI75 มากกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ) โดยประสิทธิภาพของยาจะเพิ่มมากขึ้นเรื่อยๆ และได้ประสิทธิภาพสูงสุดที่สัปดาห์ที่ 24 (ได้ PASI75 เท่ากับ 76.1% ในกลุ่มได้ยา 45

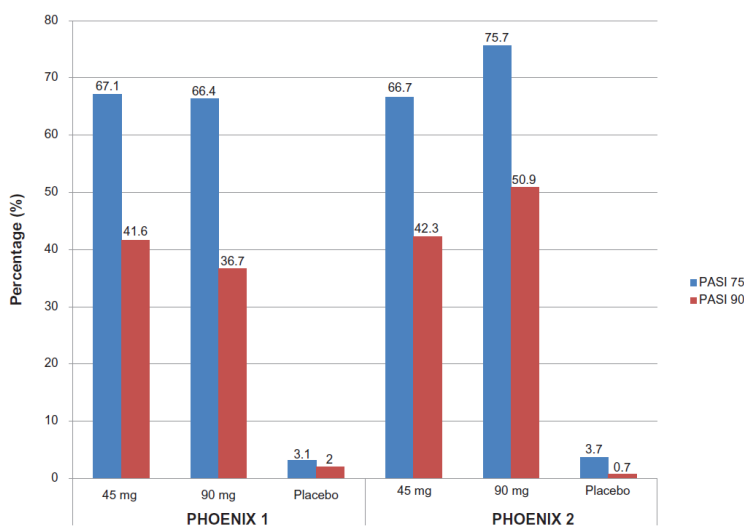
mg และ 85% ในกลุ่มได้ยา 90mg) และยังคงประสิทธิภาพได้จนถึงสัปดาห์ที่ 40

ณ สัปดาห์ที่ 40 ผู้ป่วยในกลุ่มที่เริ่มการศึกษาด้วยยา ustekinumab และตอบสนองต่อยาดี (บรรลุนิพจน์ PASI75) ที่สัปดาห์ที่ 28 และ 40 จะถูกสุ่มให้ได้รับยาขนาดเดิมต่อเนื่อง หรือได้รับยาหลอก (ถอนการรักษา) ผลพบว่าในกลุ่มที่ได้รับยาต่อเนื่อง สามารถรักษา PASI75 ได้มากกว่ากลุ่มที่ถอนการรักษา (ตาราง 3) โดยในกลุ่มที่ถอนการรักษา PASI เริ่มลดลงที่สัปดาห์ที่ 44 และลดลงเร็วที่สัปดาห์ที่ 52 และลดลงเรื่อยๆ จนถึงสัปดาห์ที่ 64 (ณ สัปดาห์ที่ 40 PASI ดีขึ้น 96% และลดลงเหลือ 40% ณ สัปดาห์ที่ 64) หลังจากนั้นไม่สามารถประเมินผลได้แน่นอนเนื่องจาก มีการให้การรักษาเข้าไปอีกครั้งในผู้ป่วยประมาณครึ่งหนึ่ง ระยะเวลาเฉลี่ยที่ผู้ป่วยสามารถรักษา PASI75 ได้หลังจากถอนการรักษา คือ 15 สัปดาห์ นอกจากนี้มีผู้ป่วย 195 คนได้รับการรักษาด้วย ustekinumab อีกครั้ง หลังการรักษา 12 สัปดาห์ 167 (85.6%) คน PASI ดีขึ้นมากกว่า 75%

อีกการศึกษาคือการศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาใน PHOENIX 2¹⁹ ซึ่งทำการศึกษาทั้งหมด 52 สัปดาห์ มีผู้ป่วยสะเก็ดเงินชนิด plaque type ที่เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 1230 ราย ซึ่งผลการวิจัยสอดคล้องกับที่พบในการศึกษา PHOENIX 1 คือ ณ สัปดาห์ที่ 12 ผู้ป่วยบรรลุนิพจน์ PASI75 เท่ากับ 66.7%, 75.7%

และ 3.7% ในกลุ่มที่ได้รับยา ustekinumab ขนาด 45 mg, 90mg และยาหลอก ($p < 0.05$) (ดังรูปที่ 4)

ณ สัปดาห์ที่ 28 ผู้ป่วยในกลุ่มที่เริ่มรักษาด้วยยา ustekinumab และตอบสนองต่อยาระดับปานกลาง (บรรลุนิพจน์ PASI50 แต่ไม่บรรลุนิพจน์ PASI75) จะถูกสุ่มให้ได้รับยาขนาดเดิมต่อเนื่องทุก 12 สัปดาห์ หรือปรับยาเป็นทุก 8 สัปดาห์ ผลพบว่า การตอบสนองต่อยาไม่แตกต่างกันในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาขนาด 45 mg แต่ในผู้ป่วยที่ได้รับยา 90 mg พบว่าการเพิ่มความถี่ในการให้ยา เป็นทุก 8 สัปดาห์ ทำให้ร้อยละของผู้ป่วยที่บรรลุนิพจน์ PASI75 มากกว่ากลุ่มที่ได้ยาทุก 12 สัปดาห์ (68.8% และ 33.3% ตามลำดับ ณ สัปดาห์ที่ 52) นอกจากนี้การเพิ่มความถี่ในการให้ยา ทำให้ระดับยาในเลือด (trough level) ของผู้ป่วยกลุ่มที่ตอบสนองต่อยาระดับปานกลางสูงขึ้น (ค่าเฉลี่ยเท่ากับ 0.14 ug/ml กับ 0.70 ug/ml กลุ่มที่ได้ยา 45 mg และ 0.34 ug/ml กับ 1.45 ug/ml ในกลุ่มที่ได้ยา 90mg ณ สัปดาห์ที่ 28 และ 52 ตามลำดับ) ซึ่งอาจกล่าวได้ว่าระดับของยาในเลือดน่าจะมีความสัมพันธ์ต่อการตอบสนองของผู้ป่วย แต่อาจมีปัจจัยอื่นที่มีส่วนเกี่ยวข้องเนื่องจากผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม 45 mg หลังจากเพิ่มความถี่ในการให้ยาเป็นทุก 8 สัปดาห์ ระดับยาในเลือดสูงขึ้นแต่การตอบสนองต่อยาไม่มีความแตกต่างกับผู้ป่วยที่ได้ยาทุก 12 สัปดาห์



รูปที่ 4 แสดงประสิทธิภาพของยา ustekinumab เมื่อเทียบกับยาหลอกในการศึกษา PHOENIX 1 และ PHOENIX 2 ที่สัปดาห์ที่ 12²⁷

ตารางที่ 3 แสดงจำนวนผู้ป่วยที่บรรลุ PASI 75 ในกลุ่มที่ได้รับยาต่อเนื่องหรือถอนการรักษา ที่สัปดาห์ที่ 40-76

PASI 75	ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาต่อเนื่อง	ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาหลอก(ถอนการรักษา)
บรรลุ PASI 75 ณ สัปดาห์ที่ 52	89%	63%
บรรลุ PASI 75 ณ สัปดาห์ที่ 76	84%	19%

ปัจจุบันการศึกษาประสิทธิภาพของยา ustekinumab กับข้ออักเสบสะเก็ดเงิน ยังอยู่ใน phase 2²⁸ โดยการศึกษานี้มีผู้ป่วยข้ออักเสบสะเก็ดเงินทั้งหมด 146 คน 76 คนได้รับยา ustekinumab 90 หรือ 63 mg เข้าชั้นไขมันใต้ผิวหนัง 1 ครั้งต่อสัปดาห์ เป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์ เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้ยาหลอก ผลพบว่า ณ สัปดาห์ที่ 12 ผู้ป่วยบรรลุ ACR20 เท่ากับ 42% ในกลุ่มที่ได้ยาและ 14% ในกลุ่มที่ได้ยาหลอก ($p < 0.0002$) โดยสรุป ยา ustekinumab ช่วยลดอาการและอาการแสดงของข้ออักเสบสะเก็ดเงินและยังช่วยลดผื่นผิวหนังเมื่อเทียบกับยาหลอก แต่การศึกษานี้มีข้อจำกัดอยู่หลายประการ และ

ต้องการหลักฐานสนับสนุนจากการศึกษาที่มีผู้ป่วยมากกว่านี้ และระยะเวลาทำการศึกษาที่ยาวนานขึ้น

ปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา ustekinumab ในผู้ป่วยเด็กที่เป็นสะเก็ดเงิน รวมถึงโรคจากระบบภูมิคุ้มกันอื่นๆด้วย

ผลข้างเคียงจากยา ustekinumab มักไม่มีอาการรุนแรงและไม่จำเป็นต้องปรับเปลี่ยนการรักษา ผลข้างเคียงที่พบบ่อย คือ การติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนบน จมูกและคอ หอยอักเสบ ปวดศีรษะและปวดข้อ โดยอัตราการติดเชื้อและผลข้างเคียงที่ทำให้ต้องหยุดการรักษาไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่ได้ยาและกลุ่มที่ได้ยาหลอก ผลข้างเคียง

รุนแรงที่พบคือ ติดเชื้อรุนแรง (cellulitisที่ขา 2 ข้าง, herpes zoster) โรคเส้นเลือดหัวใจตีบ, มะเร็งลำไส้ใหญ่, มะเร็งต่อมลูกหมาก, มะเร็งต่อมไทรอยด์, non melanoma skin cancer แต่เนื่องจากยา ustekinumab เป็นยาใหม่จึงมี

การศึกษาด้านความปลอดภัยนานเพียง 14 เดือน ปัจจุบัน
จึงยังไม่มีข้อมูลด้านความปลอดภัยในระยะยาวของยา
ustekinumab

ตารางที่ 4 การเปรียบเทียบยา 3 ชนิด

	Etanercept	Infliximab	Ustekinumab
การออกฤทธิ์	Soluble TNF receptor fusion protein แปรจับกับ TNF-alpha	anti TNF- alpha monoclonal antibody	Monoclonal antibody ต่อ IL-12 และ IL-23
ส่วนผสมในยา	100% มาจากคน	75% มาจากคน 25% มาจากหนู	100% มาจากคน
Year of US. FDA approval Plaque psoriasis Psoriasis Arthritis	2004 2002	2006 2004	2009 No
ขนาดยา	25-100 mg สัปดาห์ละ 2 ครั้ง โดยฉีดใต้ผิวหนัง (subcutaneous)	คือ 5 mg/kg โดยให้ทางกระแสเลือด ซ้ำๆ (intravenous infusion) > 2 ชั่วโมง โดยให้ยาที่สัปดาห์ที่ 0, 2, 6 และหลังจากนั้นอีกทุกๆ 8 สัปดาห์	45 mg (ผู้ป่วยน้ำหนัก < 100 kg) หรือ 90 mg (น้ำหนัก >100 kg) ฉีดเข้าชั้นไขมันใต้ผิวหนัง ที่สัปดาห์ 0, 4 และหลังจากนั้นอีกทุกๆ 12 สัปดาห์
Pediatric used	FDA approved in juvenile RA, 1999	FDA approved in pediatric Crohn's disease, 2006	No data
Efficacy in plaque type psoriasis	good	good	good
Efficacy in psoriatic arthritis	good (short term data)	good (short term data)	Limited data
Cost ^A	25 mg = 5,423 บาท 50 mg = 10,784 บาท	100 mg = 30,363 บาท	45 mg ^B = 109,568 บาท
ข้อดี	Long term safety data มาก ส่วนประกอบมาจากคนทั้งหมด	ประสิทธิภาพสูง ออกฤทธิ์เร็ว การให้ยาสะดวก ให้ทุกๆ 8 สัปดาห์	ประสิทธิภาพสูง ส่วนประกอบมาจากคนทั้งหมด
ข้อเสีย	ผู้ป่วยต้องฉีดยาบ่อย	ต้องให้ยา infusion intravenous มากกว่า 60 นาที มีส่วนผสมจากสัตว์ทำให้เกิด neutralized antibody	เป็นยาใหม่ มีข้อมูลด้านความปลอดภัยระยะยาวน้อย

A = ราคาขายอ้างอิงจากราคาขาย ที่โรงพยาบาลรามารบดิ ณ วันที่ 2 กรกฎาคม 2555

B = เนื่องจากยา ยังไม่เข้าโรงพยาบาลรามารบดิ จึงอ้างอิงราคาขายจากบริษัทให้โรงพยาบาล

สรุป

Biologics เป็นยาที่มีประสิทธิภาพดีต่อผู้ป่วยสะเก็ดเงินชั้นปานกลางถึงรุนแรง ชนิด plaque type เนื่องจากออกฤทธิ์ที่พยาธิกำเนิดของโรคสะเก็ดเงิน การบริหารยาทำได้ง่าย ผู้ป่วยสามารถใช้จ่ายได้ต่อเนื่อง แต่การเลือกใช้จ่ายแต่ละตัวควรเลือกให้เหมาะสมแก่ผู้ป่วยโดยพิจารณาเป็นรายๆ ไป ร่วมกับผลดีและผลเสียที่อาจจะเกิดขึ้น แม้ว่าผลข้างเคียงที่พบบ่อยไม่รุนแรง แต่เนื่องจาก biologics ลดความสามารถของภูมิคุ้มกันต้านต่อเชื้อโรค จึงมีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อ และยังมีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็ง แต่อย่างไรก็ตามเนื่องจากยาเหล่านี้เป็นยาที่ใหม่ อาจต้องคำนึงถึงความปลอดภัยและผลข้างเคียงของยาในระยะยาว ที่ยังต้องการข้อมูลจากการศึกษาเพิ่มเติมในอนาคต นอกจากนี้ราคายาค่อนข้างสูง จึงควรพิจารณาด้านความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ร่วมด้วย

References

- Gottlieb AB, Matheson RT, Lowe N, et al. A randomized trial of etanercept as monotherapy for psoriasis. *Arch Dermatol* 2003;139:1627-32; discussion 32.
- Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT, et al. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. *N Engl J Med* 2003;349:2014-22.
- Papp KA, Tying S, Lahfa M, et al. A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction. *Br J Dermatol* 2005;152:1304-12.
- Moore A, Gordon KB, Kang S, et al. A randomized, open-label trial of continuous versus interrupted etanercept therapy in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:598-603.
- Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, et al. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis Rheum* 2004;50:2264-72.
- Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, et al. Continued inhibition of radiographic progression in patients with psoriatic arthritis following 2 years of treatment with etanercept. *J Rheumatol* 2006;33:712-21.
- Paller AS, Siegfried EC, Langley RG, et al. Etanercept treatment for children and adolescents with plaque psoriasis. *N Engl J Med* 2008;358:241-51.
- Paller AS, Siegfried EC, Eichenfield LF, et al. Long-term etanercept in pediatric patients with plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2010;63:762-8.
- Zachariae C, Mork NJ, Reunala T, et al. The combination of etanercept and methotrexate increases the effectiveness of treatment in active psoriasis despite inadequate effect of methotrexate therapy. *Acta Derm Venereol* 2008;88:495-501.
- Gisoni P, Del Giglio M, Cotena C, Girolomoni G. Combining etanercept and acitretin in the therapy of chronic plaque psoriasis: a 24-week, randomized, controlled, investigator-blinded pilot trial. *Br J Dermatol* 2008;158:1345-9.
- Kircik L, Bagel J, Korman N, et al. Utilization of narrow-band ultraviolet light B therapy and etanercept for the treatment of psoriasis (UNITE): efficacy, safety, and patient-reported outcomes. *J Drugs Dermatol* 2008;7:245-53.
- Wolf P, Hofer A, Legat FJ, et al. Treatment with 311-nm ultraviolet B accelerates and improves the clearance of psoriatic lesions in patients treated with etanercept. *Br J Dermatol* 2009;160:186-9.
- Tyring S, Gottlieb A, Papp K, et al. Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomised phase III trial. *Lancet* 2006;367:29-35.
- Gottlieb AB, Evans R, Li S, et al. Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:534-42.
- Reich K, Nestle FO, Papp K, et al. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet* 2005;366:1367-74.
- Chaudhari U, Romano P, Mulcahy LD, Dooley LT, Baker DG, Gottlieb AB. Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque-type psoriasis: a randomised trial. *Lancet* 2001;357:1842-7.
- Menter A, Feldman SR, Weinstein GD, et al. A randomized comparison of continuous vs. intermittent infliximab maintenance regimens over 1 year in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:31 e1-15.
- Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet* 2008;371:1665-74.
- Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet* 2008;371:1675-84.
- Tyring S, Gordon KB, Poulin Y, et al. Long-term safety and efficacy of 50 mg of etanercept twice weekly in patients with psoriasis. *Arch Dermatol* 2007;143:719-26.
- Lebwohl M, Blum R, Berkowitz E, et al. No evidence for increased risk of cutaneous squamous cell carcinoma in patients with rheumatoid arthritis receiving etanercept for up to 5 years. *Arch Dermatol* 2005;141:861-4.
- Driessen RJ, Boezeman JB, van de Kerkhof PC, de Jong EM. Three-year registry data on biological treatment for psoriasis: the influence of patient characteristics on treatment outcome. *Br J Dermatol* 2009;160:670-5.
- Antoni C, Krueger GG, de Vlam K, et al. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1150-7.

24. Antoni CE, Kavanaugh A, van der Heijde D, et al. Two-year efficacy and safety of infliximab treatment in patients with active psoriatic arthritis: findings of the Infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial (IMPACT). *J Rheumatol* 2008;35:869-76.
25. Brimhall AK, King LN, Licciardone JC, Jacobe H, Menter A. Safety and efficacy of alefacept, efalizumab, etanercept and infliximab in treating moderate to severe plaque psoriasis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol* 2008;159:274-85.
26. Tubach F, Salmon D, Ravaud P, et al. Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: The three-year prospective French Research Axed on Tolerance of Biotherapies registry. *Arthritis Rheum* 2009;60:1884-94.
27. Koutruba N, Emer J, Lebwohl M. Review of ustekinumab, an interleukin-12 and interleukin-23 inhibitor used for the treatment of plaque psoriasis. *Ther Clin Risk Manag* 2010;6:123-41.
28. Gottlieb A, Menter A, Mendelsohn A, et al. Ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Lancet* 2009;373:633-40.

Pigmented contact dermatitis with histology of lichenoid dermatitis : A reported case.

Tanongkiet Tienthavorn MD,

Poohglin Tresukosol MD.

ABSTRACT:

TIENTHAVORN T, TRESUKOSOL P. PIGMENTED CONTACT DERMATITIS WITH HISTOLOGY OF LICHENOID DERMATITIS : A REPORTED CASE. THAI J DERMATOL 2012; 28: 137-142.

INSTITUTE OF DERMATOLOGY-MINISTRY OF PUBLIC HEALTH, BANGKOK, THAILAND.

We report a case of 32-year-old female who developed hyperpigmented skin for 3 years. Skin lesions were generalized hyperpigmented macules and histological finding was lichenoid dermatitis. Provisional diagnosis was lichen planus pigmentosus before closed patch test and photopatch test shown allergic contact dermatitis to fragrance mix II, cinnamic alcohol, cinnamic aldehyde, ylang ylang oil, and potassium dichromate . This patient was finally diagnosed as pigmented contact dermatitis. In conclusion, we believed that patch test should be performed in the case with LPP to identified the cause. Further study in a larger number of cases is required in Thailand to provide the exact causative factors of these skin diseases.

Key words: Pigmented contact dermatitis, Allergic dermatitis, Lichen planus pigmentosus, patch test

บทคัดย่อ:

ทณเกียรติ เทียนถาวร พุกกลิ่น ตรัสโกศล รายงานผู้ป่วยโรค **PIGMENTED CONTACT DERMATITIS** ที่มีพยาธิสภาพเป็น **LICHENOID DERMATITIS** วารสารโรคผิวหนัง 2555; 28: 137-142.

สถาบันโรคผิวหนัง กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

ผู้ป่วยหญิงไทยอายุ สามสิบสองปี มาปรึกษาด้วยรอยผื่นดำมากขึ้นที่บริเวณใบหน้า ลำคอ แขน มา 3 ปี ผลทางพยาธิวิทยา เป็น lichenoid dermatitis ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยในครั้งแรกเป็นโรค Lichen planus pigmentosus (LPP) ผู้ป่วยได้รับการส่งตรวจเพิ่มเติมโดยทำการทดสอบผื่นแพ้สัมผัส (Closed patch test) และ ผื่นแพ้สัมผัสแสงแดด (photopatch test) ให้ผลบวกแบบผื่นแพ้สัมผัส (allergic contact dermatitis) กับสาร fragrance mix II, cinnamic alcohol, cinnamic aldehyde, ylang ylang oil, and potassium dichromate ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยเป็นโรค pigmented contact dermatitis โดยสรุปทางคณะแพทย์เล็งเห็นประโยชน์ในการทดสอบผื่นแพ้สัมผัสในรายที่สงสัยโรคที่ก่อให้เกิดรอยดำ LPP เพื่อการวินิจฉัยที่ถูกต้อง โดยยังต้องมีการศึกษาในผู้ป่วยในจำนวนมากขึ้นเพื่อหาสาเหตุก่อโรคในกลุ่มโรคดังกล่าว

คำสำคัญ: ผื่นแพ้สัมผัสแบบรอยดำ, โรค ashy dermatosis, โรค lichen planus pigmentosus, การทดสอบผื่นแพ้สัมผัส

Wide spread or localized hyperpigmentation is associated with a large number of conditions and may be due to genetic or nevoid factors such as metabolic, endocrine, chemical, physical, nutritional, post inflammatory or tumor. Skin inflammatory reaction would disturb the dermoepidermal junction causing melanin to pass into dermis to give rise to persistent hyperpigmentation. Many skin diseases also have similar clinical manifestation, for instances, lichen planus pigmentosus, ashy dermatosis, fixed drug eruption, and etc. Hyperpigmentation may also occur in course of allergic and irritant contact dermatitis. History taking, thorough physical examination, histological findings and proper investigation could differentiate among these conditions.

Case report

A 32-year-old atopic woman came to outpatient department with chief complaint of asymptomatic skin pigmentation since May 2007 which was initially located at face, then it gradually spread to neck and both extensor surface of arms (figure 1-2) No previous erythema of the lesions was detected before darkening of the skin. She also claimed uncomfortable feeling with itching sensation whilst exposing near construction area and using fragrance-containing products. Physical examination showed multiple ill-defined slate grey hyperpigmented patches at both cheeks, neck, anterior chest and both extensor surface of arms. No abnormality was detected elsewhere including oral mucosa, palms and soles. She had been

using over-the-counter products regularly but denied using any herbal medicine. Laboratory investigation including CBC, UA, TSH, FT3, FT4 and serum electrolyte were done and no without abnormalities shown.

Dermatopathological examination was performed and showing hyperkeratosis, hypergranulosis and epidermal atrophy in association of dense lichenoid infiltration of lymphocytes and numerous melanophages within thickened papillary dermis. Microscopic diagnosis was lichenoid dermatitis.(figure 3)



Figure 1



Figure 2

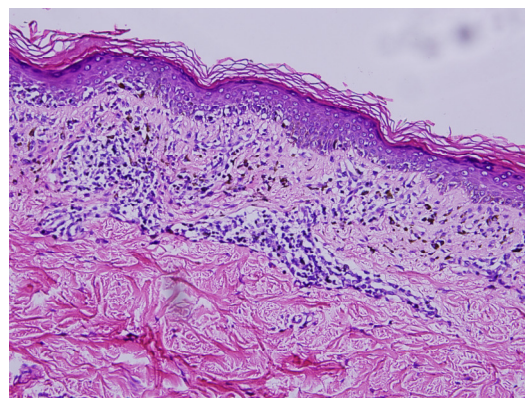


Figure 3 Histopathological examination (40X)



Figure 4

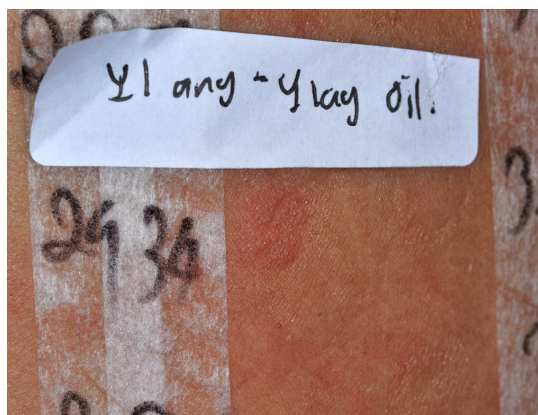


Figure 5

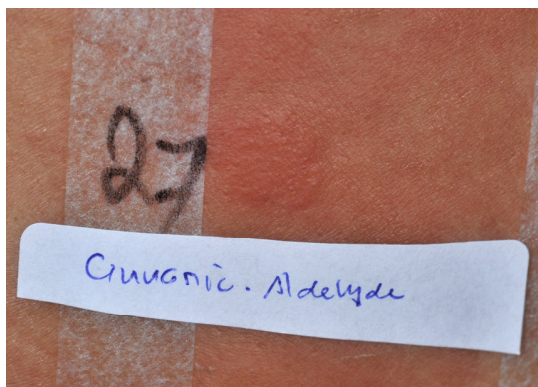


Figure 6

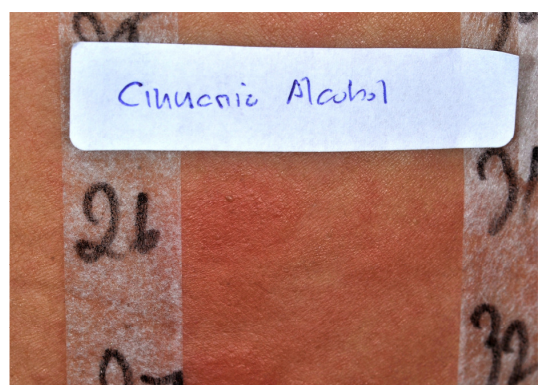


Figure 8

Closed patch tests were done with standard series, cosmetic series, and perfume series. Relevantly positive result were found as follows; fragrance mix II, cinnamic alcohol, cinnamic aldehyde, ylang ylang oil, and potassium dichromate. (figure 4-6) Photopatch test with standard series showed allergic contact dermatitis to fragrance mix. Conclusively, this patient has allergic contact dermatitis due to previously mentioned allergens.

This patient was initially treated as ash dermatosis or lichen planus pigmentosus with topical low potency corticosteroid, 0.025% tretinoin, hydroquinone, and sunscreen with minimal improvement. Definite diagnosis of pigmented contact dermatitis was made after closed patch test showed positive result. She was advised to avoid using fragranced-containing products. She still had slight skin pigmentation on her last visit on January 2012.

Discussion

Pigmented contact dermatitis (PCD) is a non-eczematous variant of contact dermatitis characterized by erythema, papules, swelling, and itching with little or no sign of dermatitis. These symptoms occurred when the causative allergens came into contact with skin, provoking ordinary dermatitis. Hyperpigmentation is considered to be brought by frequent and repeated contact of very small amount of contact sensitizer, mainly the textile, fragrance or washing material.¹

The term "pigmented contact dermatitis" was coined by Osmunsen in 1970², a Danish dermatologist

who described an epidemic of melanosis in Copenhagen. In a series of excellent observations and investigations, he proved that the melanosis was in fact due to contact dermatitis caused by “optical whitener” present in a washing powder. A mixture of two “pyrazoline” derivatives was believed to be a causative chemical to induce PCD.³

Pigmented cosmetic contact dermatitis (PCCD) is a variant of PCD; the only differences being the causative allergen and the sites affected. Nakayama *et al.* proposed the term “pigmented cosmetic dermatitis” to describe this condition.⁴ Diffuse or patchy brown pigmentation was also the clinical manifestation with predilection on face and forehead. Patch testing with various chemicals used in cosmetic industry and cosmetic used by the patient with “as is” reveals positive reaction to many ingredients in cosmetic. Commonly reported causative contact allergens are fragrances (e.g. benzyl salicylate, cinnamic derivative, balsam of Peru), pigments, coal tar dyes, lanolin products and parabens.

The main histology of PCD is basal cell liquefaction accompanied by the formation of melanophages in papillary dermis. Nakayama *et al.* believe the liquefaction is provoked by accumulation of low concentration of fragrance to produce type 4 allergic cytolytic reaction to the epidermal basal layer.⁴ The melanin from destroyed cell is sprayed into papillary dermis and ingested by macrophages. Those

could be suggestive of the lichenoid allergic reaction rather than toxic reaction.

Those who have scanty melanin, such as Caucasian, would not produce these conditions and those who have abundant melanin, such as black women, would not undergo changes skin color by this histopathological procedure. It is mostly Asians or Mexicans who suffer from this abnormal pigmentation.⁵

Patch testing is of immense value in the diagnosis of PCD. Close patch tests of standard series, fragrance series, cosmetic series and the personnel products are recommend to be tested in patient with suspicious diagnosis of PCD or PCCD. Photopatch test should also be done. Papule, vesicle, brown pigment may develop as a positive result at the patched sites. Study using screening patch tests for pigmented contact dermatitis in Israel revealed the highest yield with European standard series and Scandinavian photo series; approximately ½ of patients (14 from 29).⁶ The reported relevantly positive allergens were nickel sulfate, fragrance mixed, potassium dichromate, neomycin, colophony, Kathon CG, Amerchol L-101, evernic acid, Grotan BK, amylcinnamic aldehyde, sandalwood, formaldehyde and 4-tert-butylcatechol.

The provocative use test (PUT) or repeated open application test (ROAT) by application of suspected patient’s products at antecubital skin twice daily for 4-5 days should be done if closed patch testing is equivocal. These methods could be used alternatively on the face or other affected area.⁷

Lichen planus pigmentosus could be one of the differential diagnosis of generalized hyperpigmented patient with lichenoid histologic reaction. Bhutani LK regarded LPP as different entity from pigmented contact dermatitis (PCD) as to clinical manifestation, histopathology, causative chemicals, the dramatic effect of allergen control.⁸

We report here the case with presentation of hyperpigmented skin accompanied by histology of lichenoid dermatitis. This patient was previously diagnosed as idiopathic hyperpigmentation skin disease as LPP. Many treatment regimens had been prescribed without significant improvement. With thorough history taking and physical examination, PCD was suspicious. Closed patch test was done with standard series, cosmetic series, and perfume series. Fragrance-mix II, cinnamic alcohol, cinnamic aldehyde, ylang-ylang and potassium dichromate showed relevantly positive results.

Skin hyperpigmentation may developed from various causes. The appropriate investigation should be

properly performed in each patient. Systemic disease should be ruled out. We also believe that idiopathic skin diseases e.g. LPP, ashy dermatosis, PCD and PCCD are overlapping diseases both in clinical and histological presentations. Closed patch test with or without photopatch test should be investigated to confirm the causes and diagnosis. Many studies in this field have been done in many Asian countries but never in Thailand. Further study with larger number of patients should be done.

References

1. Robert L. Reischel, Joseph F. Fowler, Jr. Non eczematous contact dermatitis. Fisher's contact dermatitis. Hamilton: BC Decker Inc: 2008. p. 88-109.
2. Osmundsen PE. Pigmented contact dermatitis. Br J Dermatol. 1970;83:296-301.
3. Sheno SD, Rao R. Pigmented contact dermatitis. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2007;73(5):285-7.
4. Nakayama H, Matsuo S, Hayakawa K, Takashi K, Shigematsu T, Ota S. Pigmented cosmetic dermatitis. Int J Dermatol. 1984;23:299-305.
5. Ebihara T, Nakayama H. Pigmented contact dermatitis. Clin Dermatol. 1997;15(4):593-9.
6. Trattner A, Hodak E, David M. Screening patch tests for Pigmented contact dermatitis in Israel. Contact Dermatitis. 1999;40:155-7.
7. Rietschel RL, Fowler Jr JF. Allergy to preservatives and vehicles in cosmetics and toiletries. Fisher's Contact Dermatitis, 5th ed. Philadelphia: Lipponcot Williams and Wilkins; 2001. p. 211-59.
8. Bhutani LK. Pigmented contact dermatitis vs lichen planus pigmentosus. Int J Dermatol. 1977;16:860-2.

Subcutaneous Zygomycosis due to Basidiobolus ranarum: A case Report.

Suttiporn Kraimak MD,

Patcharin Janjumratsang MD.

ABSTRACT:

KRAIMAK S, JANJUMRATSANG P. SUBCUTANEOUS ZYGOMYCOSIS DUE TO BASIDIOBOLUS RANARUM: A CASE REPORT. THAI J DERMATOL 2012; 28: 143-149.

INSTITUTE OF DERMATOLOGY, MINISTRY OF PUBLIC HEALTH, BANGKOK, THAILAND.

Basidiobolomycosis is a rare subcutaneous fungal infection caused by Basidiobolus ranarum. It is a chronic inflammatory disease that occurs in healthy individuals. The clinical feature is painless, unilateral, well-circumscribed subcutaneous nodule which usually affects the buttocks or thigh, but can also seen in the arm, neck, face or trunk. The infection is characterized by hardened firm nodule which expands and spread locally. The fungal morphology and the Splendore-Hoepli phenomenon, although not entirely specific, are characteristic histological features. While culture is the gold standard for definitive diagnosis, immunodiffusion test is sensitive and specific for B. ranarum. There is no standard treatment. Most patients respond very well to oral potassium iodide therapy as well to azoles, particularly itraconazole.

We report a case of 14-year-old Thai girl with a large, slow-growing zygomycosis of the right thigh which respond well after receiving potassium iodide solution.

Key words: Entomophthoromycosis, Basidiobolus ranarum, Zygomycosis, Subcutaneous

บทคัดย่อ:

สุทธิพร ไกรมาก พัชรินทร์ จันทรจรัสแสง รายงานผู้ป่วยโรค SUBCUTANEOUS ZYGOMYCOSIS จากเชื้อ BASIDIOBOLUS RANARUM วารสารโรคผิวหนัง 2555; 28: 143-149.

สถาบันโรคผิวหนัง กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

Basidiobolomycosis เป็นโรคติดเชื้อราในชั้นใต้ผิวหนังที่เกิดจากเชื้อ *Basidiobolus ranarum* ซึ่งพบได้ไม่บ่อยและพบได้ในผู้ที่มีสุขภาพแข็งแรงดี ผิวหนังที่ติดเชื้อมีลักษณะเป็นก้อนนูนแข็งไม่ปวดอยู่ในชั้นใต้ผิวหนังและพบบ่อยบริเวณสะโพกและต้นขา และอาจพบบริเวณแขน คอ หน้า และลำตัวได้ โดยก้อนแข็งจะมีขนาดโตมากขึ้นเรื่อยๆ โรคนี้สามารถวินิจฉัยได้จากการเห็นลักษณะรูปร่างของเชื้อราจากการตัดชิ้นเนื้อผิวหนังมาตรวจ และการเพาะเชื้อราจะเป็นวิธีการวินิจฉัยที่ดีที่สุด นอกจากนี้การตรวจหาสารทางภูมิคุ้มกันก็สามารถช่วยวินิจฉัยได้อย่างแม่นยำเช่นกัน ในปัจจุบันยังไม่มีวิธีการรักษาใดที่เป็นมาตรฐานสำหรับเชื้อรานี้ แต่พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ตอบสนองดีต่อการรักษาด้วย potassium iodide และ itraconazole รายงานฉบับนี้เป็นการนำเสนอผู้ป่วยเด็กหญิงอายุ 14 ปี ที่ติดเชื้อรานี้บริเวณต้นขาขวา และตอบสนองดีต่อการรักษาด้วย potassium iodide

คำสำคัญ: การติดเชื้อราในชั้นใต้ผิวหนัง, *Basidiobolus ranarum*

Introduction

Basidiobolomycosis is a rare disease caused by the fungus *Basidiobolus ranarum*, an environmental saprophyte, member of the class Zygomycetes, order Entomophthorales¹. Entomophthoromycosis is a sporadic subcutaneous infection that is largely restricted to tropical areas of Africa, Asia, and South America. It presents in two clinically distinct forms. Subcutaneous zygomycosis, caused by *Basidiobolus ranarum* and rhinofacial zygomycosis caused by *Conidiobolus coronatus*. Neither of these two forms occur preferentially in patients with underlying disease or defective immunity. Entomophthoromycosis is characterized by the formation of firm and non-tender swellings, generally on the extremities, trunk, and rarely other parts of the body². We report a case of 14-year-old Thai girl with a large, slow-growing zygomycotic lesion of the right thigh.

Case report

A fourteen-year-old female came with a hardening mass on her right thigh just above knee for about 6 months. The lesion began with a small non-tender mass with gradually swelling and increasing in size over the right thigh. There was no history of any thorn prick, insect bite or any other local injury. She refused of fever. She was healthy and denied of any drug used before the beginning of skin lesion.

Local examination showed a 15X10 cm, non-tender indurated subcutaneous swelling, non movable mass on antero-lateral of right thigh just above knee. The swelling was firm in consistency with smooth surface and ill-defined edges. The overlying skin shows some hyperpigmentation (Figure 1). There was no regional lymphadenopathy. Other systemic examinations were normal.

Routine laboratory examinations of complete blood count, the urinary analysis and the liver function test and renal function test were within normal limit. The

incisional biopsy was done and haematoxylin and eosin stained sections revealed diffuse inflammatory-cell infiltrate with numerous eosinophils admixed with some lymphocytes, histiocytes and multinucleated giant cells through out the subcutaneous tissue. Some areas showed fragments of aseptate hyphae surrounded by eosinophilic material and the Splendore-Hoeppli phenomenon (Figure 2-4). Periodic acid Schiff stain for fungus was negative. Culture on Sabouraud's dextrose agar confirmed the fungal infection was *Basidiobolus ranarum*.

The patient was treated with potassium iodide 20 mg/kg/day. After four weeks of treatment with potassium iodide, the improvement was seen by the softening and decreasing in size of lesion. We plan to continue potassium iodide treatment until the lesion disappear.

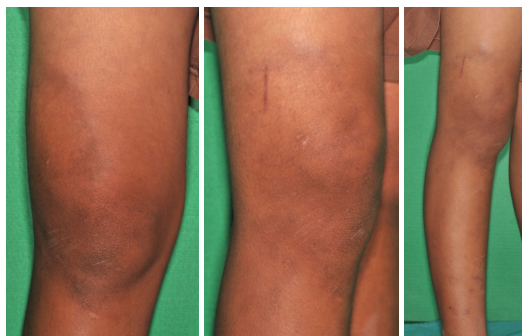


Figure 1 A non-tender indurated subcutaneous swelling, non movable mass on antero-lateral side of right thigh just above knee. The swelling was firm in consistency with smooth surface and ill-defined edges. The overlying skin was slightly hyperpigmentation.

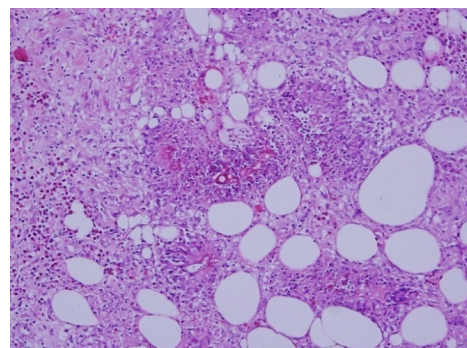
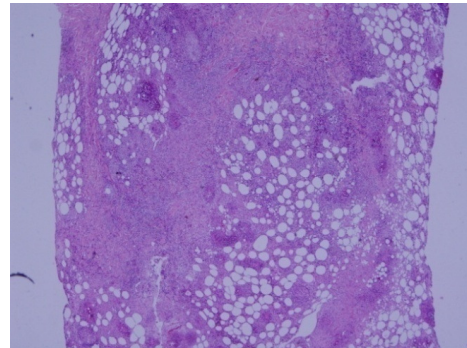


Figure 2-3 The haematoxylin and eosin stained sections revealed diffuse inflammatory-cell infiltrate with numerous eosinophils admixed with some lymphocytes, histiocytes and multinucleated giant cells through out the subcutaneous tissue.

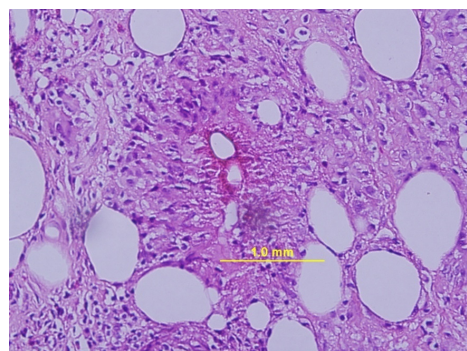


Figure 4 Some areas showed fragments of hyphae surrounded by eosinophilic material or Splendore-Hoeppli phenomenon

โฆษณา 4 ตี

Discussion

Entomophthoromycosis caused by *Basidiobolus* spp. was first described in Indonesia in 1956. This infection was subsequently reported from several other parts of the world. Over 160 cases have been described in the literature. It is presumed that many more cases have occurred and continue to occur but are not recognized or reported. The disease is widely prevalent in tropical and subtropical regions though it is sporadically reported from all parts of the world including Africa, Asia, the USA and Latin America¹⁵. In Thailand, there were few reports of entomophthoromycosis in the literature. Chiewchanvit et al. reviewed cases of entomophthoromycosis in Maharaj Nakorn Chiang Mai Hospital from 1985 to 2001. There were five patients diagnosed as subcutaneous zygomycosis, two rhinofacial zygomycosis and one case of gastrointestinal entomophthoromycosis¹⁴. Another report in the literature was concurrent subcutaneous and visceral basidiobolomycosis in renal transplant female reported by Choonhakarn C³. Entomophthoromycosis includes two different infections that are caused by fungi belonging to the family Entomophthoraceae, genus *Basidiobolus* and *Conidiobolus*. These moulds have aseptate or sparsely septate hyphae^{2,3}. The disease usually occurs in children, less often in adolescents, and rarely in adults. Males are much more frequently affected than females². Entomophthoromycosis has been known as a saprophytic fungus present in soil,

decaying fruit, and vegetable matter as well as in the gut of amphibians, reptiles, fish and bats. Occasionally the fungus has been isolated from insects. Thus, it is generally assumed that patients acquire the infection through minor trauma to skin and insect bite³. The infection also can be transmitted by trans-epidermal inoculation with contaminated vegetable matter. In the past, clinical isolates of *Basidiobolus* were classified as *B. ranarum*, *B. meristosporus*, and *B. haptosporus*. But recent taxonomic studies based on antigenic analysis, isoenzyme banding, and restriction enzyme analysis of rDNA indicate that all human pathogens belong to *B. ranarum*².

Basidiobolomycosis is a chronic inflammatory disease that occurs exclusively in healthy individuals. The clinical features consist mainly of subcutaneous and mucocutaneous forms³. The presenting feature is painless, unilateral, well-circumscribed subcutaneous nodule which usually affects the buttocks or thigh, but can also be seen in the arm, neck, face or trunk. The infection is characterized by hardened firm nodule which expands and spreads locally. Although they may sometimes regress spontaneously, they usually progress until the nodules ulcerate. The mass is not adherent to deeper tissues, but involvement of muscle has been described. Lack of draining sinuses, absence of adherence to underlying structures and the lack of extension to bone differentiates it from mycetoma^{4,5}. The other differential diagnosis are chronic infiltrative tumoral disease, deep scleroderma or elephantiasis³.

Recently, *Basidiobolus* infection involving visceral organs, especially the gastrointestinal tract, has been reported^{3,6,7,8,9,13}.

Histologically, basidiobolomycosis is associated with eosinophilic infiltration which was also seen in our case. This has been postulated to be due to a mixture of Th1 (granuloma) and Th2 type of immune response. This causes the release of cytokines like IL-4 and IL-10 which in turn are helpful in recruiting eosinophils to the effected site. The other histological features are presence of broad thin walled infrequently septate hyphal fragments enveloped by eosinophilic "Splendore-Hoepli" material². Invasion of blood vessels is not seen in *Basidiobolomycosis* in contrast to mucormycosis⁴. The fungal morphology and the Splendore-Hoepli phenomenon, although not entirely specific, are characteristic histological features¹. Of interest, this phenomenon may not be present in all cases and may be absent when it occurs as an opportunistic infection in a host with immunosuppression^{3,10}. *Basidiobolus ranarum* can be isolated from surgical specimens. Sabouraud's dextrose agar is an adequate medium, and visible growth is usually present 2-3 days after incubation at 25-30 c. Colonies appear white or pale grey and have radial folds. The fungal elements appear as broad, pleomorphic, sparsely septated hyphae, which stain faintly with fungal stains of Grocott, Gomori methenamine silver and Periodic Acid Schiff¹¹. Zygospores of *Basidiobolus* typically possess two

lateral appendages which are conjugation beaks. These appendages are the remnants of the copulatory tubes^{4,12}. While culture is the gold standard for definitive diagnosis, immunological methods have been developed and can support a morphological diagnosis. An immunodiffusion test is sensitive and specific for *B. ranarum*, with no cross-reactivity with other species of the order Entomophthorales, and can be used to monitor its resolution³.

There is no standard treatment for all forms of the disease³. Therapeutic trials showed variations in the response rate. Most patients with entomophthoromycosis respond very well to oral potassium iodide therapy as well to azoles, particularly itraconazole². Itraconazole is commonly used with success in visceral infection. Some patients clear such infection with trimethoprim/sulfamethoxazole³. Our patient was treated with potassium iodide without combination of azoles and she respond very well. Other antimycotics such as amphotericin B, ketoconazole, fluconazole and terbinafine and hyperbaric oxygen have been reported to produce remission, although failure to respond to amphotericin B was mentioned^{3,14}. The duration of treatment is uncertain depending on the severity of the disease and clinical response, however most patients require the medication for months or years. Surgical intervention is necessary in the case of the infection involving visceral organs, not only to establish a diagnosis but also to resect extensive fibrosis and granulomatous inflammatory masses³.

In conclusion, we encountered a subcutaneous Basidiobolomycosis in healthy girl. The patient had responded well after receiving potassium iodide solution. We report this patient with the hope of awareness and early recognition of this condition to prevent disfigurement produced by advanced disease, misdiagnosis, and unnecessary surgical intervention.

References

1. Van den Berk GE, Noorduyt LA, Van Ketel RJ, Van Leeuwen J, Bemelman WA, Prins JM. A fatal pseudotumour: disseminated basidiobolomycosis. *BMC Infect Dis* 2006; 6: 140.
2. Anand M, Deshmukh SD, Pande DP, Naik S, Ghadage DP. Subcutaneous Zygomycosis Due to Basidiobolus ranarum: A Case Report from Maharashtra, India. *J Trop Med* 2010; 2010: 950390. Epub 2010 Dec 19.
3. Choonhakarn C, Inthraburan K. Concurrent subcutaneous and visceral basidiobolomycosis in a renal transplant patient. *Clin Exp Dermatol* 2004; 29: 369-72.
4. Mathew R, Kumaravel S, Kuruvilla S, Varghese RG, Shashikala, Srinivasan S, et al. Successful treatment of extensive basidiobolomycosis with oral itraconazole in a child. *Int J Dermatol* 2005; 44: 572-5.
5. Ramesh V, Ramam M, Capoor MR, Sugandhan S, Dhawan J, Khanna G. Subcutaneous zygomycosis: report of 10 cases from two institutions in North India. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24: 1220-5.
6. Nemenqani D, Yaqoob N, Khoja H, Al Saif O, Amra NK, Amr SS. Gastrointestinal basidiobolomycosis: an unusual fungal infection mimicking colon cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2009; 133: 1938-42.
7. Vianna LM, de Lacerda MV, de Moraes MA. Case report of subcutaneous entomophthoromycosis with retroperitoneal invasion. *Res Soc Bras Med Trop* 2005; 38: 348-50.
8. Khan ZU, Khoursheed M, Makar R, Al-Waheeb S., Al-Bader I, Al-Muzaini A, et al. Basidiobolus ranarum as an etiologic agent of gastrointestinal zygomycosis. *J clin Microbiol* 2001; 39: 2360-3.
9. Radiou AN, Rajesh NG. Intestinal obstruction due to Basidiobolus ranarum: an unusual case. *Indian J Med Microbiol* 2011; 29: 186-8.
10. Sujatha S, Sheeladevi C, Khyriem AB, Parija SC, Thappa DM. Subcutaneous zygomycosis caused by Basidiobolus ranarum-a case report. *Indian J Med Microbiol* 2003; 21: 205-6.
11. Bigliazzi C, Poletti V, Amore D, Saragoni L, Colby TV. Disseminated basidiobolomycosis in an immunocompetent woman. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 1367-9.
12. Singh R, Xess I, Ramavat AS, Arora R. Basidiobolomycosis: a rare case report. *Indian J Med Microbiol* 2008; 26:265-7.
13. Zavasky DM, Samowitz W, Loftus T, Segal H, Carroll K. Gastrointestinal zygomycotic infection caused by basidiobolus ranarum: case report and review. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 1244-8.
14. Chiewchanvit s, Khamwan C, Pruksachatkunakorn C, Thamprasert K, Vanittanakom N, Mahanupab P, et al. Entomophthoromycosis in Maharaj Nakorn Chaing Mai Hospital. *J Med Assoc Thai* 2002; 85: 1089-1094.
15. Guignani HC. A review of zygomycosis due to Basidiobolus ranarum. *Eur J Epidemiol* 1999;15: 923-9.

Acquired oral mucosal pigmentation in a patient with McCune-Albright syndrome: A case report.

Kongsak Soontrapa MD,

Pravit Asawanonda MD.

ABSTRACT :

SOONTRAPA K, ASAWANONDA P. ACQUIRED ORAL MUCOSAL PIGMENTATION IN A PATIENT WITH MCCUNE-ALBRIGHT SYNDROME: A CASE REPORT . THAI J DERMATOL 2012; 28: 150-153.

DIVISION OF DERMATOLOGY, DEPARTMENT OF MEDICINE, FACULTY OF MEDICINE, CHULALONGKORN UNIVERSITY, BANGKOK, THAILAND.

McCune-Albright syndrome is a very rare disease characterized by the triad of polyostotic fibrous dysplasia, café-au-lait macules, and at least one of hyperfunctioning endocrinopathies. We present a case of a 19-year-old female with McCune-Albright syndrome who presented with acquired asymptomatic multiple hyperpigmented macules on the lips and the oral mucosae without acral and anogenital pigmentation, which are not a common finding of this syndrome.

Key words: McCune-Albright syndrome, oral mucosal pigmentation, gastrointestinal polyps, Peutz-Jeghers syndrome

บทคัดย่อ :

คงศักดิ์ สุนทรภา ประวีตร อัศวานนท์ รายงานการเกิดผื่นราบสีน้ำตาลบริเวณเยื่อปากที่เกิดขึ้นภายหลังในผู้ป่วยแมคคูน อัลไบรท์ ซินโดรม วารสารโรคผิวหนัง 2555; 28: 150-153.

สาขาวิชาตจวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

แมคคูน อัลไบรท์ ซินโดรม (McCune-Albright syndrome) เป็นกลุ่มโรคที่พบบได้น้อยมาก มีลักษณะสำคัญ 3 ประการ ได้แก่ ความผิดปกติของกระดูกเป็นโพลิออสโตติก ไฟบรัส ดิสเพลเซีย (polyostotic fibrous dysplasia), มีปานดำ (café-au-lait macules) และมีความผิดปกติอย่างใดอย่างหนึ่งที่เป็นการทำงานที่เพิ่มขึ้นผิดปกติของระบบต่อมไร้ท่อ (hyperfunctioning endocrinopathies) รายงานฉบับนี้นำเสนอผู้ป่วยหญิงอายุ 19 ปีที่เป็นแมคคูน อัลไบรท์ ซินโดรม และมีผื่นราบสีเข้มขึ้นบริเวณริมฝีปาก และในเชื่อกุช่องปากในระยะต่อมา ไม่พบมีผื่นลักษณะเดียวกันนี้บริเวณมือและเท้า บริเวณรอบทวารหนักและอวัยวะเพศ ซึ่งลักษณะผื่นดังกล่าวนี้ไม่ได้เป็นผื่นที่พบบ่อยนักในแมคคูน อัลไบรท์ ซินโดรม

คำสำคัญ : แมคคูน อัลไบรท์ ซินโดรม, ผื่นราบสีเข้มบริเวณริมฝีปาก, เนื้องอกในลำไส้, พอยซ์-เจเกอร์ ซินโดรม

Introduction

McCune-Albright syndrome (MAS) is a rare disease with prevalence of 1/100,000 – 1/1,000,000.¹ The syndrome results from postzygotic activating mutations of GNAS1 gene. It is characterized by the triad of polyostotic fibrous dysplasia, café-au-lait macules following lines of Blaschko (more specifically with irregular border and located on the same side with bone lesions), and endocrine hyperfunction.¹⁻³

In this report, we present a patient with MAS which has all of the typical features except that pigmented lesions developed later in life on her lips and oral mucosae mimicking those found in other syndromes, especially Peutz-Jeghers.

Case report

A 19-year-old female from Bangkok presented with asymptomatic multiple hyperpigmented macules on the lips and the oral mucosae which have been progressive for the last 5 years. These lesions were first noted on the tongue and then spreaded to other parts of the mouth. She had no acral or anogenital involvement and denied previous implantation of dental amalgam or dental

braces. Furthermore, she had no history of intussusception or gastrointestinal bleeding. None of her family members was affected with a similar disorder.

The patient was diagnosed with MAS since her childhood by following presentations: early menarche at the age of 3, treated by hormonal suppression; a café-au-lait macule on the right buttock; and multiple episodes of pathologic right femoral fractures which was the same side as the café-au-lait macule.

The skin examination reveals multiple and diffuse discrete bluish-grey hyperpigmented macules on the lower lips, gingivae, and the buccal mucosae. (figure 1-3) There is also a solitary hyperpigmented patch, sized 3x5 cm. with an irregular border on the right buttock. (figure 4)

We treated these oral lesions with Q-switched 532 nm Nd : YAG laser (Revlite[®], HOYA Conbio, Fremont, California), 3mm spot size with the fluence in the range of 1.5-1.8 J/cm². The lesions faded after 3 sessions.

**Figure 1****Figure 2****Figure 3**

Figure 1-3 Clinical photographs reveal multiple and diffuse discrete hyperpigmented macules on the lower lips, gingivae, and both buccal mucosae.



Figure 4 : A hyperpigmented patch with an irregular border on the right buttock, and also a few linear surgical scars were noted.

Discussion:

Orificial pigmented lesions are more commonly found in other syndromes, such as Peutz-Jeghers (PJS)^{3,4}, Laugier-Hunziker⁵, and Carney complex.³ In PJS, the well-established association is gastrointestinal polyposis. However, in MAS, there are just a few reports which document the findings of oral melanotic pigmentation.^{6,7} None of them was investigated for the gastrointestinal polyps. Recently, Zacharin et al.⁴ performed an observational study in four patients with confirmed MAS by DNA sequencing. Two patients had perioral pigmentary lesions, and the other two did not. Three of them were documented to possess GNAS mutations in the peripheral blood. Also, genetic testings for STK11 and PRKAR1A were done to exclude coexistent PJS, and Carney complex. They all

underwent gastrointestinal endoscopy, which showed hamartomatous gastrointestinal polyps with histological features similar to those in PJS in all patients. Zacharin et al. concluded that gastrointestinal polyps might also be one of manifestations of MAS, and indicated an overlap between the two entities. Therefore, we believe that the presence of oral hyperpigmented macules in this patient may be the manifestation of MAS, and she might have a risk of gastrointestinal polyps. Nonetheless, her parents did not give consent for a gastrointestinal endoscopic examination to confirm the presence of such polyps.

In conclusion, we report a case of McCune-Albright syndrome who presented with oral mucosal

pigmentation in her adolescent years which is a rare manifestation in this syndrome, and may be associated with the risk for gastrointestinal polyposis.

References

1. Dumitrescu CE, Collins MT. McCune-Albright syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2008; 3:12.
2. Feramisco JD, Tsao H, Siegel DH. Genetics for the practicing dermatologist. *Semin Cutan Med Surg* 2010; 29:127-36.
3. Jabbour SA, Davidovici BB, Wolf R. Rare syndromes. *Clin Dermatol* 2006; 24:299-316.
4. Zacharin M, Bajpai A, Chow CW, Catto-Smith A, Stratakis C, Wong MW, et al. Gastrointestinal polyps in McCune Albright syndrome. *J Med Genet* 2011; 48:458-61.
5. Kosari P, Kelly KM. Asymptomatic lower lip hyperpigmentation from Laugier-Hunziker syndrome. *Cutis* 2011; 88:235-6.
6. Gorlin RJ, Chaudhry AP. Oral melanotic pigmentation in polyostotic fibrous dysplasia, Albright's syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1957; 10:857-62.
7. Bowerman JE. Polyostotic fibrous dysplasia with oral melanotic pigmentation. *Br J Oral Surg* 1969; 6:188-91.

Widespread acquired dermal melanocytosis: a case report with review of the literature.

Chotinij Lertphanichkul MD,

Ratchathorn Panchaprateep MD.

ABSTRACT :

LERTPHANICHKUL C, PANCHAPRATEEP R. WIDESPREAD ACQUIRED DERMAL MELANOCYTOSIS: A CASE REPORT WITH REVIEW OF THE LITERATURE. THAI J DERMATOL 2012; 28: 154-157.

DIVISION OF DERMATOLOGY, DEPARTMENT OF MEDICINE, FACULTY OF MEDICINE, CHULALONGKORN UNIVERSITY, BANGKOK, THAILAND.

Dermal melanocytosis can be categorized into (A) congenital dermal melanocytosis, e.g. Mongolian spot, nevus of Ota, and nevus of Ito, and (B) acquired dermal melanocytosis (ADM), such as acquired bilateral nevus of Ota-like macules (ABNOM) or nevus of Hori. ADM usually appears in the 3rd to 4th decades of life, and is more prevalent in Asian women. Herein, we report a case of ADM, which is symmetrically distributed on the forehead, cheeks, upper chest wall and upper back.

Key words: Dermal melanocytosis, Hori nevus

บทคัดย่อ :

โชตินิจ เลิศพานิชกุล รัชต์ธร ปัญจะประทีป รายงานผู้ป่วยและทบทวนวรรณกรรมภาวะโรค DERMAL MELANOCYTOSIS วารสารโรคผิวหนัง 2555; 28: 154-157.

สาขาวิชาตจวิทยาภาควิชาอายุรศาสตร์คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาวะ dermal melanocytosis แบ่งเป็น (ก) เป็นแต่กำเนิดได้แก่ Mongolian spot, nevus of Ota, nevus of Ito เป็นต้น และ (ข) เป็นในภายหลังเช่น acquired bilateral nevus of Ota-like macules

Dermal melanocytosis เป็นในภายหลังมักพบในช่วงอายุ 21-40 ปี และพบมากในผู้หญิงเอเชียผู้เขียนได้รายงานผู้ป่วยที่มาด้วยภาวะโรค dermal melanocytosis เป็นในภายหลังที่มีรอบโรคสมมาตรที่หน้าผากแก้มหน้าอกส่วนบนและหลังส่วนบน

คำสำคัญ : ภาวะdermal melanocytosis, Hori nevus

Introduction

Dermal melanocytosis is composed of two main groups, namely congenital and acquired. Congenital dermal melanocytosis has distinct clinical appearances, including Mongolian spot, nevus of Ota, and nevus of Ito.

ADM usually appears on the face in early adulthood. The nonfacial counterparts have been associated with several underlying conditions.

Case report

A 47-year-old Thai woman has developed asymptomatic progressive grayish-blue macules and patches for 10 years. These lesions were first noted on the left forehead and then spread to involve other areas of the face and torso. Her medical history was unremarkable except for diabetes mellitus, which was relatively well-controlled. No history of antecedent trauma or medications that could result in hyperpigmentation was elucidated. Skin examination revealed bilateral symmetrical grayish-blue macules and patches of varying sizes on the forehead, cheeks, upper chest wall and upper back (Figure 1 a-b).

Two skin biopsies showed well-circumscribed proliferation of pigmented spindle-shaped and dendritic cells that infiltrated between the thick and sclerotic

collagen fibers. The overlying epidermis was unremarkable. These spindle-shaped and dendritic cells stained positive with S100 protein and HMB45 (Figure 2 a-b).

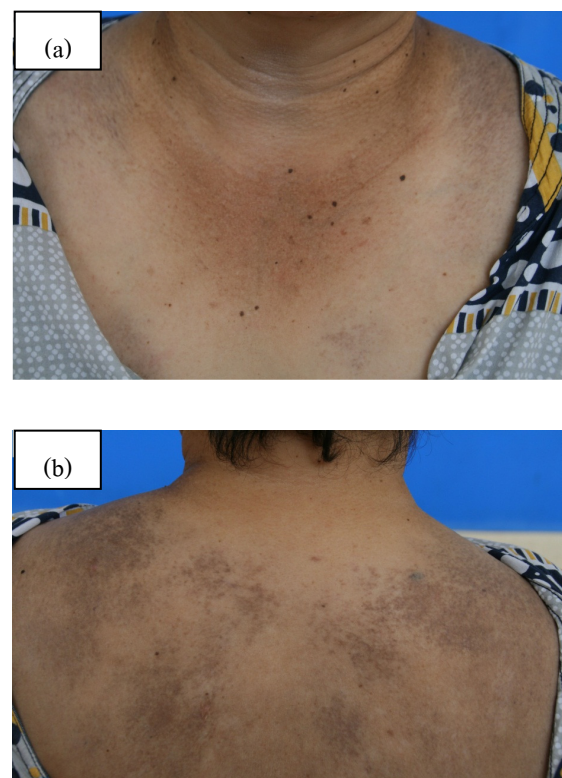


Figure 1 Grayish-blue macules and patches

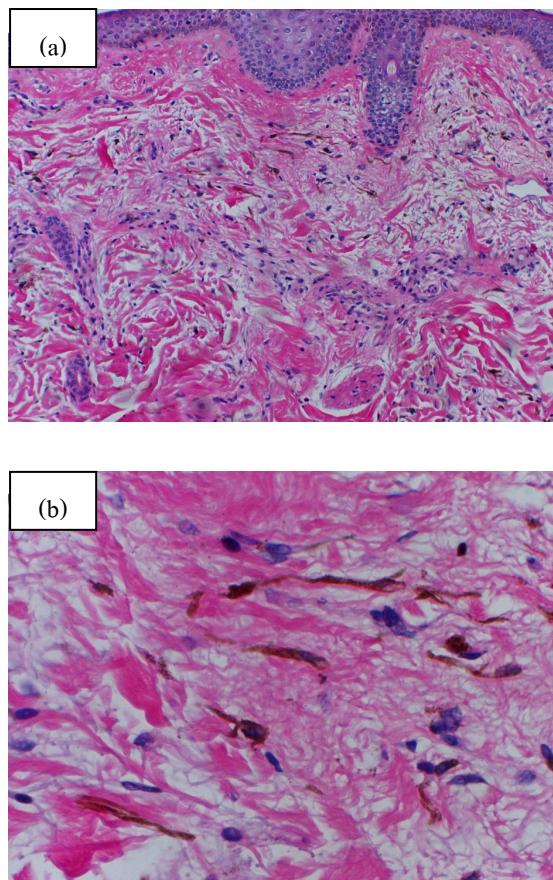


Figure 2 Pigmented spindle-shaped and dendritic cells (Haematoxylin-Eosin)

Discussion

A common presentation of ADM is the facial lesion known as acquired bilateral nevus of Ota-like macules (ABNOM) or nevus of Hori. It is known that non-lesional skin of ADM patients and even normal skin of healthy people may harbor immature or nonpigmented melanocytes. Through aging, ultraviolet light and hormone stimulation, these melanocytes become active.

Extrafacial ADM lesions are usually localized to one area of the body such as the chest, back, or

extremities.¹ The most extensive one in the English literature was on the upper back and right breast.² To our knowledge our patient exhibited the most widespread involvement, extending from the face, upper chest wall, to the upper back in bilateral symmetrical pattern.

The importance of ADM lies in the fact that most cases are associated with an underlying condition in contrary to ABNOM, which is an isolated entity, bearing no clinical significance. ADM has been associated with cranial abnormality,³ atopic dermatitis,⁴ psoriasis,^{5,6} chronic eczema,⁵ rheumatoid arthritis,⁵ and malignancies such as melanoma,⁷ bladder cancer,⁵ and leiomyosarcoma of the rectum.⁸ However, to the best of our knowledge, the pattern of distribution is non-specific and does not correlate with any particular conditions.

ADM was hypothesized to result from 3 possible mechanisms: (A) dropping off of epidermal melanocytes, (B) migration of hair bulb melanocytes, and (C) activation of pre-existing latent or immature melanocytes.⁹ The myriads of associated conditions suggest that ADM might be induced by certain paracrine factors, which activate pre-existing dormant melanocytes. Two most likely candidate factors are nerve growth factor (NGF) and α -melanocyte stimulating hormone (α -MSH). In vitro, NGF is chemotactic for melanocytes and stimulates their dendrite formation.¹⁰ NGF levels were reported to be increased in several conditions including psoriasis,

atopic dermatitis, traumatized skin, and rheumatoid arthritis. In all instances, these conditions preceded the onset of ADM lending further support of our hypothesis. High expression of NGF-R in malignant melanoma without evidence of nerve growth has also been reported.¹¹ Yoneyama, et al. reported a case of ADM and malignant melanoma, which developed subsequently within a nevus spilus.⁷ In atopic dermatitis there is an accompanying increase in α -MSH levels.

The treatment of choice for all types of ADM are Q-switched lasers aimed at removing ectopic melanocytes. Our patient is currently undergoing Q-switched Nd:YAG laser with gradual improvement.

Acknowledgements

PravitAsawanonda MD. Division of Dermatology, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand.

References

1. Harrison-Balestra C, Gugic D, Vincek V. Clinically distinct form of acquired dermal melanocytosis with review of published work. *J Dermatol* 2007;34:178-182.
2. Lopez Navarro N, Fernandez Orland A, Camacho Garrido E, Bosch Garcia RJ, Herrera Ceballos E. Unusual acquired dermal melanocytosis on the trunk. *Int J Dermatol* 2008;47:307-308.
3. Carleton A, Biggs R. Diffuse mesodermal pigmentation with congenital cranial abnormality. *Br J Dermatol Syph* 1948;60:10-13.
4. Murakami F, Soma Y, Mizoguchi M. Acquired symmetrical dermal melanocytosis (naevus of hori) developing after aggravated atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2005;152:903-908.
5. Ono T, Egawa K, Kayashima K, Kitoh M. Late onset dermal melanocytosis: An upper back variant. *J Dermatol*. 1991;18:97-103
6. Kelley BP, Doherty SD, Calame A, Hsu S. Acquired dermal melanocytosis of the hand at the site of treated psoriasis. *Dermatol Online J* 2009;15:2.
7. Yoneyama K, Kamada N, Mizoguchi M, et al. Malignant melanoma and acquired dermal melanocytosis on congenital nevus spilus. *J Dermatol* 2005;32:454-458.
8. Ono S, Hori M, Yamashita K, Yamakawa M. [Generalised type of acquired dermal melanocytosis]. *Nippon Hifuka Gakkai Zasshi* 1991;101:965-971.
9. Hori Y, Kawashima M, Oohara K, Kukita A. Acquired, bilateral nevus of ota-like macules. *J Am Acad Dermatol* 1984;10:961-964.
10. Yaar M, Grossman K, Eller M, Gilchrist BA. Evidence for nerve growth factor-mediated paracrine effects in human epidermis. *J Cell Biol* 1991;115:821-828.
11. Brocker EB, Magiera H, Herlyn M. Nerve growth and expression of receptors for nerve growth factor in tumors of melanocyte origin. *J Invest Dermatol* 1991;96:662-665.